

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Patent number: JP2000072675
Publication date: 2000-03-07
Inventor: UKITA TATSUZO; OMORI KENJI; IKEO TOMIHIRO
Applicant: TANABE SEIYAKU CO
Classification:
- International: A61K31/47; A61K31/47; A61K31/495; A61K31/535;
A61K31/54; C07D217/26; C07D401/04; C07D401/06;
C07D401/10; C07D401/12; C07D405/04; C07D405/06;
C07D405/12; C07D409/12; C07D413/04; C07D491/056
- european:
Application number: JP19980240446 19980826
Priority number(s): JP19980240446 19980826

[Report a data error here](#)

Abstract of JP2000072675

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutical composition having excellent cGMP- specific phosphodiesterase inhibitory activity (PDE V-inhibiting activity) by compounding a specific isoquinoline derivative. **SOLUTION:** This pharmaceutical composition contains a compound of formula I rings A and B are each a (substituted) benzene ring; R1 is H, a (substituted) lower alkyl, a (substituted) lower cycloalkyl, a (substituted) aryl, a (substituted) heterocyclic group or a (substituted) amino; R2 is a group of the formula: COOR3 (R3 is H or an ester residue) or the formula: CON(R4)(R5) [the group expressed by N(R4)(R5) is a (substituted) nitrogen-containing aliphatic heterocyclic group or a (substituted) amino group] {e.g. 6-methoxy-3-methoxycarbonyl-2- morpholino-7-(4-pyridylmethoxy)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1(2H)-iso quinoline}. The compound of formula I is obtained by reacting an isocoumarin derivative of formula II with an amine compound of the formula: R1NH2.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-72675

(P2000-72675A)

(43)公開日 平成12年3月7日(2000.3.7)

(51) Int.Cl. ¹	識別記号	F I	マークコード(参考)
A 61 K 31/47	A E D	A 61 K 31/47	A E D 4 C 0 3 4
	A B X		A B X 4 C 0 6 3
	A C D		A C D 4 C 0 8 6
31/495	A B U	31/495	A B U
31/535	A B S	31/535	A B S

審査請求 未請求 請求項の数33 O.L (全148頁) 最終頁に統く

(21)出願番号	特願平10-240446	(71)出願人	000002956 田辺製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
(22)出願日	平成10年8月26日(1998.8.26)	(72)発明者	浮田辰三 兵庫県神戸市東灘区向洋町中6丁目6番 611の202
		(72)発明者	大森謙司 埼玉県浦和市元町1丁目16番6号
		(72)発明者	池尾富弘 埼玉県大宮市日進町3丁目286番13号
		(74)代理人	100076923 弁理士 笠浦繁夫

最終頁に統く

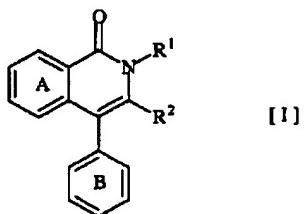
(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【要約】

【課題】 優れたPDE V阻害作用を有するイソキノリノン誘導体を有効成分とする医薬組成物を提供するものである。

【解決手段】 一般式〔I〕

【化1】



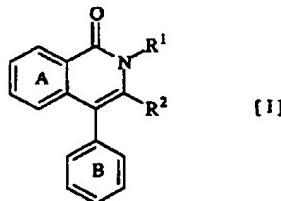
(式中、環A及び環Bは同一または異なる置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹は(1)水素原子、(2)置換もしくは非置換低級アルキル基、(3)置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、(4)置換もしくは非置換アリール基、(5)置換もしくは非置換複素環式基、または(6)モノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、R²は式: -COOR³または式: -CON

(R⁴) (R⁵) で示される基であり、R³が水素原子またはエステル残基、-N(R⁴)(R⁵) で示される基が置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。)で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分とする医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔I〕

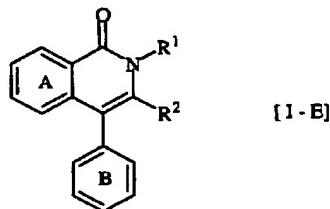
【化1】



(式中、環A及び環Bは同一または異なるて置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹は(1)水素原子、(2)置換もしくは非置換低級アルキル基、(3)置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、(4)置換もしくは非置換アリール基、(5)置換もしくは非置換複素環式基、または(6)モノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、R²は式: -COOR³または式: -CON(R⁴)(R⁵)で示される基であり、R³が水素原子またはエステル残基、-N(R⁴)(R⁵)で示される基が置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。)で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項2】 一般式〔I-E〕

【化2】



(式中、環A及び環Bは同一または異なるて置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹は(1)水素原子、(2)置換もしくは非置換低級アルキル基、(3)置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、(4)置換もしくは非置換アリール基、(5)置換もしくは非置換複素環式基、または(6)モノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、R²は式: -COOR³または式: -CON(R⁴)(R⁵)で示される基であり、R³が水素原子またはエステル残基、-N(R⁴)(R⁵)で示される基が置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。但し、R¹が水素原子または置換もしくは非置換低級アルキル基である場合には、環A及び環Bの少なくとも一方が2個以上の低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である。)で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項3】 エステル残基R³が低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基またはアリール低

級アルキル基であり、-N(R⁴)(R⁵)で示される基がヒドロキシ低級アルキル基置換ビペラジニル基、モノホリノ基、ピロリジニル基、イミダゾリル基置換低級アルキルアミノ基またはモノもしくはジ低級アルキルアミノ基である請求項1または2記載の医薬組成物。

【請求項4】 環A及び環Bが、同一または異なる1~4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環A及び環B上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基または式: R⁶-(CO)_n-O-で示される基であって、R⁶は置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アリールスルホニル基または置換もしくは非置換複素環式基であり、nは0または1である請求項1または2記載の医薬組成物。

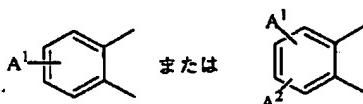
【請求項5】 環Aが、同一または異なる1~4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環A上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基または式: R⁶-(CO)_n-O-で示される基であって、R⁶は置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アリールスルホニル基または置換もしくは非置換複素環式基であり、nは0または1であり、環Bが、同一または異なる1~4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環B上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子及び低級アルキレンジオキシ基から選ばれる基である請求項1または2記載の医薬組成物。

【請求項6】 環Aが、同一または異なる1~4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環A上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基または式: R⁶-(CO)_n-O-で示される基であって、R⁶は置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基または置換もしくは非置換複素環式基であり、nは0または1であり、環Bが、同一または異なる1~4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環B上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基であり、R¹が水素原子、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換複素環式基、またはモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基であり、R²が式: -COOR³で示される基であり、R³が水素原子または

低級アルキル基である請求項1または2記載の医薬組成物。

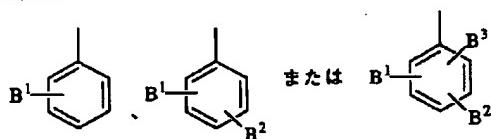
【請求項7】 環Aが、式：

【化3】



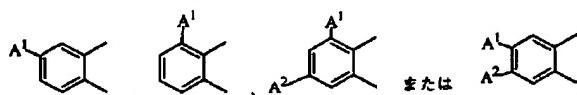
(式中、A¹及びA²は、同一または異なって、水素原子、保護されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基及び式：R⁶-（CO）_n-O-で示される基から選ばれる基、またはA¹及びA²は互いに末端で結合してなる低級アルキレンジオキシ基を表す。)で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【化4】



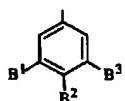
(式中、B¹、B²及びB³は、同一または異なって、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基またはB¹、B²及びB³は、1つが水素であり、2つが互いに末端で結合してなる低級アルキレンジオキシ基を表す。)で示されるベンゼン環である請求項5記載の医薬組成物。

【請求項8】 R⁶が、(1) 水酸基置換低級アルキル



で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【化6】



で示されるベンゼン環である請求項7記載の医薬組成物。

【請求項10】 A¹及びA²が同一または異なって、保護されていてもよい水酸基；低級アルキレンジオキシフェニル基、ベンズイミダゾリル基、低級アルキル基置換イミダゾリル基、シアノ基、カルボキシル基、ビリジル基、N-オキソピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたビリジル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、ビリミジニル基、ピラジニル基、キナゾリル基、フタラジニル基、低級アルコキシカルボニル基置換ビペリジル基、ビペリジル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、低級アルキル基及び低級ア

基、低級アルキル基、オキソ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい5～10員單環もしくは二環式複素環式基；低級アルキレンジオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、ニトロ基、保護されていてもよいアミノ基、フェニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルビペラジノカルボニル基、水酸基置換低級アルキル基及び低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい6～10員單環式もしくは二環式アリール基；シアノ基；カルボキシル基；モノもしくはジ低級アルキルアミノ基；低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基；低級アルコキシ基；水酸基；カルバモイル基；低級アルコキシカルボニル基；シクロ低級アルキル基；及びベンゾイル基から選ばれる同一または異なる1～2個基で置換されていてもよい低級アルキル基、または(2) 低級アルキル基、シアノ基、カルボキシル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる同一または異なる1～4個基で置換されていてもよい5～10員單環もしくは二環式複素環式基である請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】 環Aが式：

【化5】

ルコキシカルボニル基で置換されたピロリル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基、低級アルコキシ基、水酸基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シクロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたフェニル基、カルボキシル基置換フェニル基、低級アルコキシカルボニル基置換フェニル基、ベンゾイル基、モノもしくはジ低級アルコキシ基置換フェニル基、ニトロ基置換フェニル基、ナフチル基、モノもしくはジハロゲノフェニル基、カルバモイル基置換フェニル基、スルファモイル基置換フェニル基、保護されていてもよいアミノ基でモノもしくはジ置換されたフェニル基、ビフェニル基、ハロゲン原子及びニトロ基で置換されたフェニル基、モノ低級アルキルアミノ基置換フェニル基、ジ低級アルキルアミノ基置換フェニル基、低級アルキルビペラジノカルボニル基置換フェニル基及び低級アルキル基置換フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；ハロゲン原子；低級アルキル基；シク

ロ低級アルコキシ基；ビリジルオキシ基；低級アルケニルオキシ基；モルホリノカルボニルオキシ基；低級アルキル基置換ビペラジニルカルボニルオキシ基；低級アルキル基及びニトロ基で置換されたビロリルカルボニルオキシ基；ビロリルカルボニルオキシ基；モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基；低級アルキル基置換フェニルスルホニルオキシ基；及びベンゾイルオキシ基から選ばれる基、又はA¹及びA²は互いに末端で結合してなる低級アルキレンジオキシ基である請求項7、8または9いずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項11】 R¹が(1)水素原子、(2)ビペリジル基、ビリジル基、イミダゾリル基、低級アルキル基置換ビペリジル基、フリル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロビリジル基、ビペラジニル基、低級アルコキシカルボニル基置換ビペラジニル基、シクロ低級アルキル基、フェニル基、低級アルキレンジオキシフェニル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、水酸基置換低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、カルバモイル基、ジ低級アルキルアミノ基及びビリジルカルボニルオキシ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(3)低級アルコキシカルボニル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基及び保護されていてもよいアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、(4)ハロゲン原子、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、低級アルキル基置換ビリミジニル基、低級アルキル基置換ピラゾリル基、水酸基置換低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルカノイル基置換アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、カルボキシル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、トリハロゲノ低級アルキル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、ジ(低級アルキルスルホニル)アミノ基、モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基、スルファモイル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基及びアミノ基の保護基で置換されたアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基及び低級アルキルスルホニル基から選ばれる基で置換されていてもよく、かつ一部が飽和していてもよい单環、二環もしくは三環式の6～14員アリール基、(5)水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基置換低級アルキル基、オキソ基、低級アルコ

キシ基、保護されていてもよいアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、フェニル低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよく、かつ一部が飽和していてもよい单環もしくは二環式の5～12員複素環式基、(6)アミノ基の保護基、ビリジル基、低級アルカノイル基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルカノイルオキシ基置換低級アルキル基及びトリハロゲノ低級アルカノイル基から選ばれる基でモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基である請求項10記載の医薬組成物。

【請求項12】 单環、二環もしくは三環式の6～14員アリール基がフェニル基、インダニル基、フルオレニル基またはナフチル基であり、单環もしくは二環式の5～12員複素環式基がビペラジニル基、ピラニル基、モルホリノ基、インダゾリル基、ビロリジニル基、インドリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラジニル基、ビリジル基、チオモルホリノ基、ビロリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、イソオキサゾリル基またはビペリジル基である請求項11記載の医薬組成物。

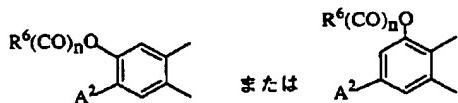
【請求項13】 A¹及びA²が、同一または異なって、保護された水酸基、低級アルコキシ基、ビリジル低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基置換ビリジル低級アルコキシ基、N-オキソビリジル低級アルコキシ基、ピラジニル低級アルコキシ基、キノリル低級アルコキシ基、アミノ基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシ基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシル基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基及びイソキノリル低級アルコキシ基から選ばれる基であり、B¹、B²及びB³が、同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が、保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニル基、保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいビリジル基及びモルホリノ基から選ばれる基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基またはフェニル低級アルコキシカルボニル基である請求項9記載の医薬組成物。

【請求項14】 A¹がフェニル基、ベンズイミダゾリル基、ビリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたビリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたフェニル基、イソキノリル基、ピラジニル基、キノリル基、フリル基、カルボキシル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルコキシ基置換フェニル基、ニトロ基置換フェニル基、保護されていてもよいアミノ基でモノもしくはジ置換されたフェニル基、低級アルキルアミノ

基で置換されたフェニル基、低級アルコキシカルボニル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基置換フェニル基、(4-低級アルキルビペラジニル)カルボニル基置換フェニル基およびN-オキソピリジル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、A²が低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基である請求項9記載の医薬組成物。

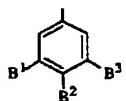
【請求項15】 環Aが、式：

【化7】



で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【化8】



で示されるベンゼン環である請求項7記載の医薬組成物。

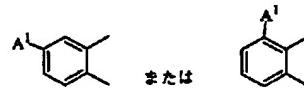
【請求項16】 R⁶が、(1)低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいピロリル基；ヒドロキシ低級アルキルで置換されていてもよいピリジル基；N-オキソピリジル基；ピラジニル基；ビペラジニル基；チエニル基；カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、フェニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基及び低級アルキル基から選ばれる同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよいフェニル基；ナフチル基；キノリル基；イソキノリル基；ベンズイミダゾリル基；及びシクロ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、または(2)低級アルキル基及びニトロ基から選ばれる基で置換されていてもよいピロリル基であり、A²が、水素原子または低級アルコキシ基であり、R¹がフェニル基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基及びモルホリノ基から選ばれる基であり、B¹、B²及びB³が、同一又は異なって、ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる基であり、nが0または1である請求項15記載の医薬組成物。

【請求項17】 A¹がフェニル基、ベンズイミダゾリル基、ピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換され

たフェニル基、イソキノリル基、ピラジニル基、キノリル基、フリル基、カルボキシル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルコキシ基置換フェニル基、ニトロ基置換フェニル基、保護されていてもよいアミノ基でモノもしくはジ置換されたフェニル基、低級アルキルアミノ基で置換されたフェニル基、低級アルコキシカルボニル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基置換フェニル基、(4-低級アルキルビペラジニル)カルボニル基置換フェニル基およびN-オキソピリジル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、A²が水素原子又は低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基であり、nが0または1である請求項15記載の医薬組成物。

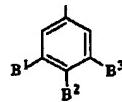
【請求項18】 環Aが、式：

【化9】



で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【化10】

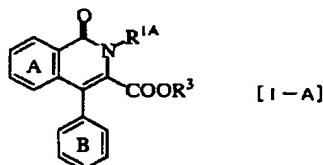


で示されるベンゼン環であり、A¹が、保護されていてもよい水酸基またはピリジル基、ヒドロキシ低級アルキル基置換ピリジル基、N-オキソピリジル基、ピラジニル基、アミノ基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基置換フェニル基、低級アルコキシ基置換フェニル基、ヒドロキシ低級アルキル基置換フェニル基、イソキノリル基およびキノリル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が、同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が、保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニル基である請求項7記載の医薬組成物。

【請求項19】 R²が低級アルコキシカルボニル基である請求項16または18記載の医薬組成物。

【請求項20】 一般式〔I-A〕

【化11】

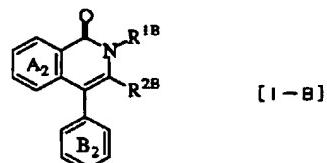


(式中、環Aおよび環Bは同一または異なって、置換もしくは非置換ベンゼン環、R^{1A}は置換もしくは非置換アリール基または置換もしくは非置換複素環式基、R³は水素原子またはエステル残基を表す。)で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項21】 環Aおよび環Bが1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であって、当該置換基は

(i) 水酸基；(ii) ハロゲン原子；(iii) 低級アルキル基；(iv) シクロ低級アルコキシ基；(v) 低級アルキレンジオキシ基；(vi) 低級アルコキシ基；(vii) ニトロ基、ハロゲン原子、フェニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基および水酸基置換低級アルキル基からなる群より選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基、水酸基、ベンゾイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基およびナフチル基からなる群より選ばれる基で置換された低級アルコキシ基；および(viii) 窒素原子、酸素原子および硫黄原子よりなる群より選ばれる1～4個の異項原子を有する5～10員複素環式基置換低級アルコキシ基（当該複素環式基はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、ニトロ基およびオキソ基からなる群より選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい）、R^{1A}が保護されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、低級アルキル基置換ピリミジニル基、低級アルキル基置換ピラゾリル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基置換アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、カルボキシル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、トリハロゲノ低級アルキル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、ジ（低級アルキルスルホニル）アミノ基、モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基、低級アルキル基およびアミノ基の保護基で置換されたアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基からなる群より選ばれる1～4個の置換基を有していてもよいフェニル基；または窒素原子、酸素原子および硫黄原子よりなる群より選ばれる1～4個の異項原子を有する5～10員複素環式基（当該複素環式基は水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル置換低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、フェニル置換低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基およびカルバモイル基からなる群より選ばれる1～4個の置換基を有していてもよい）、およびR³が水素原子または低級アルキル基である請求項20記載の医薬組成物。

【請求項22】 一般式 [I-B]
【化12】



(式中、環A₂及び環B₂は、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環A₂及び環B₂上の置換基が、ホルミル基で保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基又は式：R^{6B}-（CO）n-O-で示される基（R^{6B}は、(1) 水酸基置換低級アルキル基、低級アルキル基、オキソ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい複素環式基であって、当該複素環部分が、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ビペリジル基、ビペラジニル基、ビロリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、モルホリノ基、ピロリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾリル基、キナゾリニル基及びフタラジニル基から選ばれる基である複素環式基；フェニル基又はナフチル基（これらの基は、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブロキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル基及び低級アルカノイル基から選ばれる基で保護されていてもよいアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、ニトロ基、フェニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルビペラジノカルボニル基、水酸基置換低級アルキル基並びに低級アルキル基から選ばれる同一または異

なる1～4個の基で置換されていてもよい) ; シアノ基; カルボキシル基; モノもしくはジ低級アルキルアミノ基; 低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基; 低級アルコキシ基; 水酸基; カルバモイル基; 低級アルコキシカルボニル基; シクロ低級アルキル基; 及びベンゾイル基から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、(2) 低級アルキル基、シアノ基、カルボキシル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい複素環式基であって、当該複素環部分が、ビリジル基、ビリミジニル基、ピラジニル基、ビペリジル基、ビペラジニル基、ビロリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、モルホリノ基、ピロリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾリル基、キナゾリニル基及びフタラジニル基から選ばれる基である複素環式基; (3) シクロ低級アルキル基;

(4) 低級アルケニル基; 或いは(5) 低級アルキル基置換フェニルスルホニル基、nは0または1]、R¹⁸は(i) 水素原子、(ii) ビペリジル基; ビリジル基; イミダゾリル基; 低級アルキル基置換ビペリジル基; フリル基; モルホリノ基; テトラヒドロフリル基; 低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロビリジル基; ピペラジニル基; 低級アルコキシカルボニル基置換ビペラジニル基; シクロ低級アルキル基; フェニル基; 低級アルキレンジオキシフェニル基; 低級アルコキシカルボニル基; 水酸基; 水酸基置換低級アルコキシ基; カルボキシル基; 低級アルコキシ基; ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基; カルバモイル基; ジ低級アルキルアミノ基; 及びビリジルカルボニルオキシ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、(iii) ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基; 低級アルコキシカルボニル基; 水酸基; カルボキシル基; 低級アルキル基; 低級アルコキシ基; 及び水酸基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、(iv) ハロゲン原子; モノもしくはジ低級アルキルアミノ基; モルホリノ基; 低級アルキル基置換ビリミジニル基; 低級アルキル基置換ピラゾリル基; 水酸基置換低級アルキル基; ベンジルオキシカ

ルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基; 低級アルカノイル基置換アミノ基; 低級アルコキシ基; 低級アルキル基; ベンジル基、フェネチル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、マロニル基、アクリロイル基又はベンゾイル基で保護されていてもよい水酸基; カルボキシル基置換低級アルキル基; 低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基; 低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基; カルバモイル基; カルボキシル基; 低級アルキルチオ基; 低級アルコキシカルボニル基; ニトロ基; トリハロゲノ低級アルキル基; モルホリノカルボニル基; カルボキシル基置換低級アルコキシ基; ジ(低級アルキルスルホニル)アミノ基; モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基; スルファモイル基; ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基置換低級アルカノイル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基; ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基及び低級アルカノイル基から選ばれるいずれか1つの保護基、及び低級アルキル基で置換されたアミノ基; 低級アルキレンジオキシ基; ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基; 低級アルキルスルフィニル基; 及び低級アルキルスルホニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいフェニル基又はナフチル基、(v) 水酸基; ハロゲン原子; 低級アルキル基; フェニル基置換低級アルキル基; 水酸基置換低級アルキル基; オキソ基; 低級アルコキシ基; ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基; モノもしくはジ低級アルキルアミノ基; フェニル低級アルコキシカルボニル基; 低級アルコキシカルボニル基; カルボキシル基; 及びカルバモイル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい5～12員複素環式基もしくは二環式基、または(vi) ベンジルオキシカルボニル基、4-メト

キシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、ビリジル基、低級アルカノイル基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルカノイルオキシ基置換低級アルキル基又はトリハロゲノ低級アルカノイル基から選ばれる同一または異なる基でモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、R^{2B}は式：-COOR^{3B}または式：-CON(R^{4B})(R^{5B})で示される基であり、R^{3B}が水素原子、低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基、-N(R^{4B})(R^{5B})で示される基がヒドロキシ低級アルキル基置換ビペラジニル基、モルホリノ基、ピロリジニル基、イミダゾリル基置換低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基を表す。但し、R^{1B}が水素原子または上記(iii)で定義される置換基で置換されていてもよい低級アルキル基である場合には、環A₂及び環B₂の少なくとも一方が2個以上の低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である。)で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項23】 6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(3-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、
 6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7-(3-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノンもしくは、
 6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、またはそれらの薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項24】 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニ

ニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-7-(3-アミノベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ベンズイミダゾリルメチルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-7-(3, 5-ジアミノベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-7-(2, 5-ジメトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-7-(3, 5-ジメトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、

5-ジメトキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル-
7-(2-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソ
キノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3,
5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-
7-(3-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソ
キノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3,
5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-
7-(4-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソ
キノリノン、
7-(3-アミノベンジルオキシ)-2-(4-アミノ
フェニル)-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフ
ェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソ
キノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,
5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-
7-(2-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソ
キノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,
5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-
7-(3-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソ
キノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-7-(3-ジメチルアミ
ノベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-
(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-
イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル
-7-ビラジニルメチルオキシ-4-(3, 4, 5-ト
リメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,
5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-
7-(4-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソ
キノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-7-(3, 5-ジアミノ
ベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-
(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-
イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-7-(6-ヒドロキシメ
チル-2-ビリジルメチルオキシ)-3-メトキシカル
ボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-
1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-7-(4-カルボキシベ
ンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,
4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキ
ノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-7-(3-カルボキシベ
ンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,
4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキ
ノリノン、

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-[4-(4-メチルビペラジニルカルボニル)ベンジルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-[3-(4-メチルビペラジニルカルボニル)ベンジルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-メチルアミノベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(3-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-7-(6-ヒドロキシメチル-2-ビリジルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-ビラジニルメチルオキシ-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-

7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-7-(3,5-ジアミノベンジルオキシ)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(3-メチルアミノベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンもしくは、
 2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピラジニルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、またはそれらの薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項25】 2-(4-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンまたはそれらの薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項26】 6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンまたはそれらの薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項27】 2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンまたはそれらの薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項28】 PDE V阻害薬である請求項1~27記載の医薬組成物。

【請求項29】 慢性心不全、狭心症、陰茎勃起不全、高血圧症、肺高血圧症、動脈硬化症又はPTCA後再狭窄の予防・治療剤である請求項1~27記載の医薬組成物。

【請求項30】 A¹がフェニル基、ピリジル基および水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、A²が低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハログン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基であり、陰茎勃起不全予防・治療剤である請求項18記載の医薬組成物。

保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基であり、狭心症又は高血圧症の予防・治療剤である請求項9記載の医薬組成物。

【請求項31】 A¹がピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基およびピラジニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハログン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基であり、陰茎勃起不全予防・治療剤である請求項18記載の医薬組成物。

【請求項32】 A¹が低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基または保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、A²が低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハログン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基およびチオモルホリノ基から選ばれる基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基であり、慢性心不全又は肺高血圧症の予防・治療剤である請求項9記載の医薬組成物。

【請求項33】 A¹およびA²が低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、低級アルコキシ基であり、R¹がフェニル基または低級アルキル基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基であり、動脈硬化症又はPTCA後再狭窄の予防・治療剤である請求項9記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】一般に、細胞内セカンドメッセンジャーであるcGMPは、生体内の組織に広く分布するホスホジエステラーゼ(PDE)により分解され不活性化されるが、該PDE活性を阻害すると、細胞内のcGMPの濃度が上昇し、その結果、種々の薬理作用、例えば、血管平滑筋弛緩作用、気管支平滑筋弛緩作用等が発現することが知られている。

【0003】また、このようなcGMP特異的PDE阻害薬(即ち、PDE V阻害薬)は、血小板凝集抑制作用、血管拡張作用等を示す[C. D. Nicholsonら、トレント・イン・ファーマコロジカル・サイエンシーズ、第12巻、第19頁(1991)(Trends in Pharmacological Sciences)]。

n c e s)] ことから、PDE V阻害薬は、気管支喘息、血栓症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管疾患及び心不全などの治療薬として有用であると考えられている。

【0004】また、近年上記のようなPDE V阻害作用を有する縮合ビリダジン系化合物等が、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、慢性及び急性心不全、肺高血圧症等の予防・治療に有用であることが知られている（特開平8-225541号等）。更に、PDE V阻害作用を有する1-[4-エトキシ-3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ビリミジン-5-イル)フェニルスルホニル]-4-メチルビペラジン〔一般名：シルデナフィル（SILDENAFIL）〕が陰茎勃起不全等の疾患の治療に有用であることも報告されている〔Boole 11 Mら、ジャーナル・オブ・ウロロジー、第155巻、第5号、第495A頁（1996）（Journal of Urology.），Terrett N Kら、バイオオルガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ、第6巻、第15号、第1819-24頁（1996）（Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters）及びBallard S Aら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第118巻、第153頁（1996）（British Journal of Pharmacology）〕。

【0005】

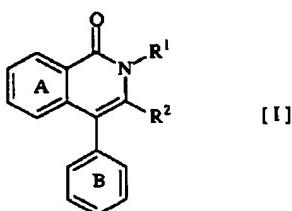
【発明が解決しようとする課題】本発明は、優れたcGMP特異的ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害作用〔PDE V阻害作用〕を有する新規イソキノリノン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物に関するものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式〔I〕

【0007】

【化13】



【0008】（式中、環A及び環Bは同一または異なる置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹は（1）水素原子、（2）置換もしくは非置換低級アルキル基、（3）置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、（4）置換もしくは非置換アリール基、（5）置換もしくは非置換複素環式基、または（6）モノもしくはジ置換されてもよいアミノ基、R²は式：-COOR³または式：-

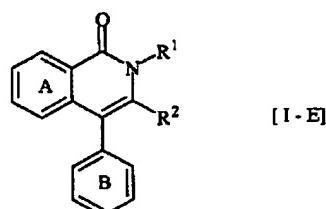
CON(R⁴)(R⁵)で示される基であり、R³が水素原子またはエステル残基、-N(R⁴)(R⁵)で示される基が置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。）で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の有効成分としては、化合物〔I〕のうち、一般式〔I-E〕

【0010】

【化14】



【0011】（式中、環A及び環Bは同一または異なる置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹は（1）水素原子、（2）置換もしくは非置換低級アルキル基、（3）置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、（4）置換もしくは非置換アリール基、（5）置換もしくは非置換複素環式基、または（6）モノもしくはジ置換されてもよいアミノ基、R²は式：-COOR³または式：-CON(R⁴)(R⁵)で示される基であり、R³が水素原子またはエステル残基、-N(R⁴)(R⁵)で示される基が置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。但し、R¹が水素原子または置換もしくは非置換低級アルキル基である場合には、環A及び環Bの少なくとも一方が2個以上の低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である。）で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩が好ましい。

【0012】化合物〔I〕において、式：-COOR³で示される基としては、R³が水素原子またはベンジル基、ニトロベンジル基、保護されていてもよいアミノベンジル基、低級アルコキシベンジル基等のアリール低級アルキル基、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等の低級アルキル基、シクロペンチル基等のシクロ低級アルキル基、あるいはトリメチルシリルメチル基、tert-ブチルメチルシリルメチル基等のトリ低級アルキルシリル低級アルキル基の如きエステル残基であるものが挙げられる。基R²が式：-CON(R⁴)(R⁵)で示される基である場合、-N(R⁴)(R⁵)で示される基としては、例えば、ヒドロキシ低級アルキル基置換ビペラジニル基、モルホリノ基、ピロリジニル基、ピペリジニル基の如き置換もしくは非置換含窒素5~6員脂肪族複素環式基、またはイミダゾリル基置換低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミ

ノ基、アミノ基の如き置換もしくは非置換アミノ基が挙げられる。

【0013】本発明の有効成分である化合物〔I〕の環A及び環Bとしては、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であって、当該環A及び環B上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基または式： $R^6 - (CO)_n - O -$ で示される基であって、 R^6 は置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アリールスルホニル基または置換もしくは非置換複素環式基であり、 n は0または1であるベンゼン環が挙げられる。

【0014】より具体的には、本発明の有効成分である化合物〔I〕の環Aとしては、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であって、当該環A上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基または式： $R^6 - (CO)_n - O -$ で示される基であって、 R^6 が置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アリールスルホニル基または置換もしくは非置換複素環式基であり、 n は0または1であるベンゼン環が挙げられる。また環Bとしては、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であって、当該環B上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子または低級アルキレンジオキシ基であるベンゼン環が挙げられる。

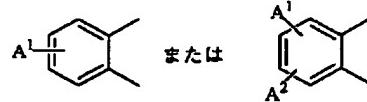
【0015】本発明の有効成分である化合物〔I〕において、環Aが、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環A上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基または式： $R^6 - (CO)_n - O -$ で示される基であって、 R^6 は置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換複素環式基であり、 n は0または1であり、環Bが、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環B上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基であり、 R^1 が水素原子、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換複素環式基、またはモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 R^2 が式： $-COO-$

R^3 で示される基であり、 R^3 が水素原子または低級アルキル基である化合物が挙げられる。

【0016】本発明の有効成分である化合物〔I〕における環A及び環Bの好ましい例としては、例えば、環Aが式：

【0017】

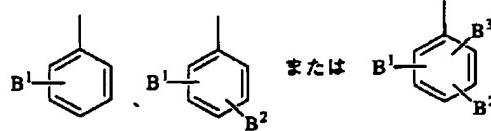
【化15】



【0018】(式中、 A^1 及び A^2 は、同一または異なって、水素原子、保護されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基及び式： $R^6 - (CO)_n - O -$ で示される基から選ばれる基、または A^1 及び A^2 は互いに末端で結合してなる低級アルキレンジオキシ基を表す。)で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0019】

【化16】

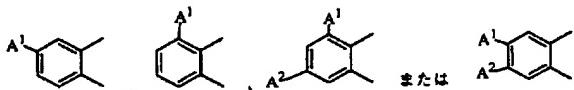


【0020】(式中、 B^1 、 B^2 及び B^3 は、同一または異なって、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基又は B^1 、 B^2 及び B^3 は、1つが水素であり、2つが互いに末端で結合してなる低級アルキレンジオキシ基を表す。)で示されるベンゼン環である化合物が挙げられる。

【0021】環A及び/または環Bが、式： $R^6 - (CO)_n - O -$ で示される置換基を有する場合、かかる基 R^6 の具体例としては、(1)水酸基置換低級アルキル基、低級アルキル基、オキソ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい5～10員單環もしくは二環式複素環式基；低級アルキレンジオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、ニトロ基、保護されていてもよいアミノ基、フェニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルビペラジノカルボニル基、水酸基置換低級アルキル基及び低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい6～10員單環式もしくは二環式アリール基；シアノ基；カルボキシル基；モノもしくはジ低級アルキルアミノ基；低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基；低級アルコキシ基；水酸基；カルバモイル基；低級アルコキシカルボニル

基；シクロ低級アルキル基；及びベンゾイル基から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、または(2)低級アルキル基、シアノ基、カルボキシル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてよい5～10員單環もしくは二環式複素環式基が挙げられる。

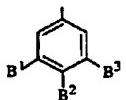
【0022】また当該6～10員單環式もしくは二環式アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基



【0025】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0026】

【化18】



【0027】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゼン環である化合物(以下、化合物〔I-C〕と称する)が挙げられる。

【0028】また、環A及び環Bのうち、更に好ましい例としては、例えば、環Aが式：

【0029】

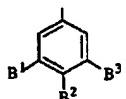
【化19】



【0030】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0031】

【化20】



【0032】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゼン環である化合物(以下、化合物〔I-D〕と称する)が挙げられる。

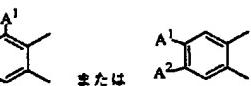
【0033】上記の環A上の置換基(A¹及びA²)の具体例としては、保護されていてもよい水酸基；低級アルキレンジオキシフェニル基、ベンズイミダゾリル基、低級アルキル基置換イミダゾリル基、シアノ基、カルボキシル基、ピリジル基、N-オキソピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基、ピロリジニ

等が挙げられ、5～10員單環もしくは二環式複素環式基としては、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ビペリジル基、ビペラジニル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、モルホリノ基、ピロリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾリル基、キナゾリル基、フタラジニル基等が挙げられる。

【0023】本発明の有効成分である化合物〔I〕のより好ましい例としては、例えば、環Aが式：

【0024】

【化17】



ル基、イソキノリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、キナゾリル基、フタラジニル基、低級アルコキシカルボニル基置換ビペリジル基、ビペリジル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基で置換されたピロリ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基、低級アルコキシ基、水酸基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シクロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたフェニル基、カルボキシル基置換フェニル基、低級アルコキシカルボニル基置換フェニル基、ベンゾイル基、モノもしくはジ低級アルコキシ基置換フェニル基、ニトロ基置換フェニル基、ナフチル基、モノもしくはジハロゲンフェニル基、カルバモイル基置換フェニル基、スルファモイル基置換フェニル基、保護されていてもよいアミノ基でモノもしくはジ置換されたフェニル基、ビフェニル基、ハロゲン原子及びニトロ基でジ置換されたフェニル基、モノ低級アルキルアミノ基置換フェニル基、ジ低級アルキルアミノ基置換フェニル基、低級アルキルビペラジノカルボニル基置換フェニル基及び低級アルキル基置換フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；ハロゲン原子；低級アルキル基；シクロ低級アルコキシ基；ピリジルオキシ基；低級アルケニルオキシ基；モルホリノカルボニルオキシ基；低級アルキル基置換ピペラジニルカルボニルオキシ基；低級アルキル基及びニトロ基で置換されたピロリカルボニルオキシ基；ピロリルカルボニルオキシ基；モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基；低級アルキル基置換フェニルスルホニルオキシ基；ベンゾイルオキシ基；またはA¹及びA²は互いに末端で結合してなる低級アルキレンジオキシ基等が挙げられる。

【0034】化合物〔I〕のR¹が置換もしくは非置換アリール基である場合、当該アリール基としては、一部が飽和していてもよい单環、二環もしくは三環式の6～

14員アリール基が挙げられる。単環式アリール基としてはフェニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。二環式アリール基としてはナフチル基、インデニル基、インダニル基、アズレニル基等が挙げられる。また、三環式アリール基としてはフルオレニル基、フェナントレン基、アントラセニル基等が挙げられる。

【0035】化合物〔I〕におけるR¹が置換もしくは非置換複素環式基である場合、当該複素環式基としては、一部が飽和していてもよい単環式または二環式の5～12員の複素環式基が挙げられ、具体的には、一部が飽和していてもよい単環式または二環式の5～12員芳香族複素環式基あるいは単環もしくは二環式の5～12員脂肪族複素環式基が挙げられる。

【0036】単環式または二環式の5～12員芳香族複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む単環もしくは二環式の5～10員芳香族複素環式基であるものが好ましく、例えば、ピラニル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ビロリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、ピラゾリル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、チエノピリミジニル基、ビリジル基、ビリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはベンズイミダゾリル基及びこれら的一部が飽和している基等が挙げられる。

【0037】単環もしくは二環式の5～12員の脂肪族複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む単環式5～10員脂肪族複素環式基であるものが好ましく、例えばビペラジニル基、ビロリジニル基、ビペリジル基、ピラゾリジニル基、キヌクリジニル基、チオモルホリノ基、モルホリノ基、ヘキサヒドロピリミジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基またはジオキサン基等が挙げられる。

【0038】化合物〔I〕のR¹における低級アルキル基上の置換基としては、例えば、ビペリジル基、ビリジル基、イミダゾリル基、低級アルキル基置換ビペリジル基、フリル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基、ビペラジニル基、低級アルコキシカルボニル基置換ビペラジニル基、シクロ低級アルキル基、フェニル基、低級アルキレンジオキシフェニル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、水酸基置換低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、カルバモイル基、ジ低級アルキルアミノ基、ビリジルカルボニルオキシ基等が挙げられる。

【0039】また、R¹における低級アルキル基は、上記置換基を同一または異なって1～3個有していてもよい。

【0040】化合物〔I〕のR¹におけるシクロ低級アルキル基上の置換基としては、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基等が挙げられる。

【0041】また、R¹におけるシクロ低級アルキル基は、上記置換基を同一または異なって1～3個有していてもよい。

【0042】化合物〔I〕のR¹におけるアリール基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、低級アルキル基置換ビリミジニル基、低級アルキル基置換ピラゾリル基、水酸基置換低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルカノイル基置換アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、カルボキシル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、トリハロゲノ低級アルキル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、ジ(低級アルキルスルホニル)アミノ基、モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基、スルファモイル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基及びアミノ基の保護基で置換されたアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基等が挙げられる。

【0043】また、R¹におけるアリール基は、上記置換基を同一または異なって1～4個有していてもよい。

【0044】化合物〔I〕のR¹における複素環式基上の置換基としては、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基置換低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、フェニル低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基等が挙げられる。

【0045】また、R¹における複素環式基は、上記置換基を同一または異なって1～4個有していてもよい。

【0046】化合物〔I〕のR¹におけるモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、同一または異なって、アミノ基の保護基、ビリジル基、低級アルカノイル基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルカノイルオキシ基置換低級アルキル基、トリハロゲノ低級アルカノイル基等が

挙げられる。

【0047】化合物〔I〕が保護されたアミノ基を有する場合は、当該アミノ基の保護基としては、例えば、置換もしくは非置換低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基等が挙げられ、具体的には、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。このうち好ましいものとしては、置換低級アルコキシカルボニル基及び非置換低級アルコキシカルボニル基が挙げられ、例えばベンジルオキシカルボニル基及びtert-ブトキシカルボニル基が挙げられる。

【0048】更に化合物〔I〕が保護された水酸基を有する場合は、当該水酸基の保護基としては、置換もしくは非置換アリール低級アルキル基、アシル基等の慣用の保護基を挙げができる。このうち好ましいものとしては、例えば、ベンジル基、フェネチル基等の如き非置換アリール低級アルキル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、マロニル基、アクリロイル基、ベンゾイル基等のアシル基が挙げられる。

【0049】本発明の有効成分である化合物〔I〕のR¹におけるアリール基としては、フェニル基、インダニル基、フルオレン基またはナフチル基等の単環、二環もしくは三環式の6~14員アリール基が好ましく、R¹における複素環式基としてはビペラジニル基、ピラニル基、モルホリノ基、インダゾリル基、ピロリジニル基、インドリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、チオモルホリノ基、ピロリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、イソオキサゾリル基またはビペリジル基等の単環もしくは二環式の5~12員複素環式基が好ましい。とりわけビペラジニル基またはモルホリノ基等の単環の5~7員含窒素脂肪族複素環式基が好ましい。

【0050】本発明の有効成分である化合物〔I-C〕の好ましい化合物としては、A¹及びA²が、同一または異なって、保護された水酸基、低級アルコキシ基、ピリジル低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基置換ピリジル低級アルコキシ基、N-オキソピリジル低級アルコキシ基、ピラジニル低級アルコキシ基、キノリル低級アルコキシ基、アミノ基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシ基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシル基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基及びイソキノリル低級アルコキシ基から選ばれる基であり、B¹、B²及びB³が、同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基である。

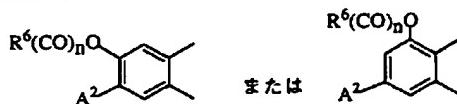
基及び低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が、保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニル基、保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいピリジル基及びモルホリノ基から選ばれる基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基またはフェニル低級アルコキシカルボニル基である化合物が挙げられる。

【0051】本発明の有効成分である化合物〔I〕のうち、好ましい化合物としては、A¹がフェニル基、ベンズイミダゾリル基、ピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたフェニル基、イソキノリル基、ピラジニル基、キノリル基、フリル基、カルボキシル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルコキシ基置換フェニル基、ニトロ基置換フェニル基、保護されていてもよいアミノ基でモノもしくはジ置換されたフェニル基、低級アルキルアミノ基で置換されたフェニル基、低級アルコキシカルボニル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基置換フェニル基、(4-低級アルキルビペラジニルカルボニル基置換)フェニル基およびN-オキソピリジル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、A²が低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基である化合物が挙げられる。

【0052】本発明の有効成分である化合物〔I〕のうち、更に好ましい化合物としては、一般式〔I〕において、環Aが式：

【0053】

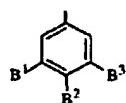
【化21】



【0054】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0055】

【化22】



【0056】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゼン環である化合物が挙げられる。該化合物のうち、特に好ましいものとして、R⁶が、(1)低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいピロリル

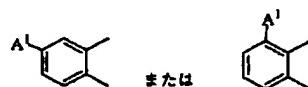
基；ヒドロキシ低級アルキルで置換されていてもよいピリジル基；N-オキソピリジル基；ピラジニル基；ピペラジニル基；チエニル基；カルボキシル、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、フェニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基及び低級アルキル基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいフェニル基；ナフチル基；キノリル基；イソキノリル基；ベンズイミダゾリル基；及びシクロ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、または(2)低級アルキル基及びニトロ基から選ばれる基で置換されていてよいピロリル基であり、A²が水素原子または低級アルコキシ基であり、R¹がフェニル基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基及びモルホリノ基から選ばれる基であり、B¹、B²及びB³がハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる同一または異なる基であり、nが0または1である化合物が挙げられる。

【0057】本発明の有効成分である化合物〔I〕のうち、好ましい化合物として、A¹がフェニル基、ベンズイミダゾリル基、ピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたフェニル基、イソキノリル基、ピラジニル基、キノリル基、フリル基、カルボキシル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルコキシ基置換フェニル基、ニトロ基置換フェニル基、保護されていてもよいアミノ基でモノもしくはジ置換されたフェニル基、低級アルキルアミノ基で置換されたフェニル基、低級アルコキシカルボニル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基置換フェニル基、(4-低級アルキルビペラジニル)カルボニル基置換フェニル基およびN-オキソピリジル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、A²が水素原子又は低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基であり、nが0または1である化合物が挙げられる。

【0058】他のとりわけ好ましい化合物としては、環Aが、式：

【0059】

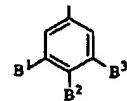
【化23】



【0060】で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0061】

【化24】

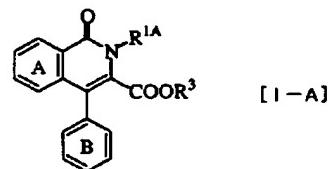


【0062】で示されるベンゼン環である化合物〔I-D〕において、A¹が、保護されていてもよい水酸基またはピリジル基、ヒドロキシ低級アルキル基置換ピリジル基、N-オキソピリジル基、ピラジニル基、アミノ基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基置換フェニル基、低級アルコキシ基置換フェニル基、ヒドロキシ低級アルキル基置換フェニル基、イソキノリル基およびキノリル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が、ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる同一または異なる基であり、R¹が、保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニル基である化合物が挙げられる。

【0063】本発明の有効成分である化合物〔I〕のうち、好ましい化合物としては、一般式〔I-A〕

【0064】

【化25】



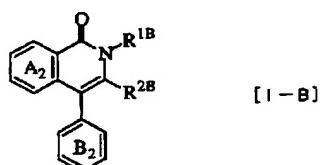
【0065】(式中、環Aおよび環Bは同一または異なって、置換もしくは非置換ベンゼン環、R^{1A}は置換もしくは非置換アリール基または置換もしくは非置換複素環式基、R³は水素原子またはエステル残基を表す。)で示されるイソキノリノン誘導体があげられる。

【0066】このような化合物〔I-A〕としては、例えば、環Aおよび環Bが1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であって、当該置換基は(i)水酸基；(ii)ハロゲン原子；(iii)低級アルキル基；(iv)シクロ低級アルコキシ基；(v)低級アルキレンジオキシ基；(vi)低級アルコキシ基；(vii)ニトロ基、ハロゲン原子、フェニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基および水酸基置換低級アルキル基からなる群より選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基、水酸基、ベンゾイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、低級アルコキシ基およびナフチル基からなる群より選ばれる基で置換された低級アルコキシ基；および(viii)

窒素原子、酸素原子および硫黄原子よりなる群より選ばれる1～4個の異項原子を有する5～10員複素環式基置換低級アルコキシ基（当該複素環式基はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、ニトロ基およびオキソ基からなる群より選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい）、R^{1A}が保護されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、低級アルキル基置換ピリミジニル基、低級アルキル基置換ピラゾリル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基置換アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、カルボキシル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、トリハロゲノ低級アルキル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、ジ（低級アルキルスルホニル）アミノ基、モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基、低級アルキル基およびアミノ基の保護基で置換されたアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基からなる群より選ばれる1～4個の置換基を有していてもよいフェニル基；または窒素原子、酸素原子および硫黄原子よりなる群より選ばれる1～4個の異項原子を有する5～10員複素環式基（当該複素環式基は水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル置換低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基；モルホリノ基、低級アルキルビペラジノカルボニル基、水酸基置換低級アルキル基並びに低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい複素環式基であって、当該複素環部分が、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、モルホリノ基、ピロリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾリル基、キナゾリル基及びフタラジニル基から選ばれる基である複素環式基；フェニル基又はナフチル基（これらの基は、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル基及び低級アルカノイル基から選ばれる基で保護されていてもよいアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、ニトロ基、フェニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルビペラジノカルボニル基、水酸基置換低級アルキル基並びに低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい）；シアノ基；カルボキシル基；モノもしくはジ低級アルキルアミノ基；低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基；低級アルコキシ基；水酸基；カルバモイル基；低級アルコキシカルボニル基；シクロ低級アルキル基；及びベンゾイル基から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、（2）低級アルキル基、シアノ基、カルボキシル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい複素環式基であって、当該複素環部分が、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、モルホリノ基、ピロリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾリル基、キナゾリル基及びフタラジニル基から選ばれる基である複素環式基；（3）シクロ低級アルキル基；（4）低級アルケニル基；或いは（5）低級アルキル基置換フェニルスルホニル基、nは0または1）、R^{1B}は（i）水素原子、（ii）ピペリジル基；ピリジル基；イミダゾリル基；低級アルキル基置換ピペリジル基；フリル基；モルホリノ基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換

【0067】また、本発明の有効成分として用いられる化合物としては、一般式【I-B】

【0068】
【化26】



【0069】（式中、環A₂及び環B₂は、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環A₂及び環B₂上の置換基が、ホルミル基で保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ

ビペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、*tert*-ブロキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ基；及びビリジルカルボニルオキシ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてよい低級アルキル基、(iii)ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、*tert*-ブロキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；カルボキシル基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；及び水酸基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、(iv)ハロゲン原子；モノもしくはジ低級アルキルアミノ基；モルホリノ基；低級アルキル基置換ビリミジニル基；低級アルキル基置換ピラゾリル基；水酸基置換低級アルキル基；ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、*tert*-ブロキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基；低級アルカノイル基置換アミノ基；低級アルコキシ基；低級アルキル基；ベンジル基、フェネチル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、マロニル基、アクリロイル基又はベンゾイル基で保護されていてもよい水酸基；カルボキシル基置換低級アルキル基；低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基；低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基；カルバモイル基；カルボキシル基；低級アルキルチオ基；低級アルコキシカルボニル基；ニトロ基；トリハロゲノ低級アルキル基；モルホリノカルボニル基；カルボキシル基置換低級アルコキシ基；ジ(低級アルキルスルホニル)アミノ基；モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基；スルファモイル基；ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、*tert*-ブロキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基；ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、*tert*-ブロキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、

カルボニル基及び低級アルカノイル基から選ばれるいずれか1つの保護基、及び低級アルキル基で置換されたアミノ基；低級アルキレンジオキシ基；ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、*tert*-ブロキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基；低級アルキルスルフィニル基；及び低級アルキルスルホニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいフェニル基又はナフチル基、(v)水酸基；ハロゲン原子；低級アルキル基；フェニル基置換低級アルキル基；水酸基置換低級アルキル基；オキソ基；低級アルコキシ基；ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、*tert*-ブロキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基；モノもしくはジ低級アルキルアミノ基；フェニル低級アルコキシカルボニル基；低級アルコキシカルボニル基；カルボキシル基；及びカルバモイル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい5～12員複素单環式基もしくは二環式基、または(vi)ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、*tert*-ブロキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、ビリジル基、低級アルカノイル基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルカノイルオキシ基置換低級アルキル基又はトリハロゲノ低級アルカノイル基から選ばれる同一または異なる基でモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、R^{2B}は式：-COOR^{3B}または式：-CON(R^{4B})(R^{5B})で示される基であり、R^{3B}が水素原子、低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基、-N(R^{4B})(R^{5B})で示される基がヒドロキシ低級アルキル基置換ビペラジニル基、モルホリノ基、ピロリジニル基、イミダゾリル基置換低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基を表す。但し、R^{1B}が水素原子または上記(iii)で定義される置換基で置換されていてもよい低級アルキル基である場合には、環A₂及び環B₂の少なくとも一方が2個以上の低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である。)で示される化合物があげられる。

【0070】さらに、本発明の有効成分である化合物の好ましい例としては、例えば、6-メトキシ-3-メトキシカルボニー-2-モルホリノ-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、6-メトキシ-3-メトキシカルボニー-2-モルホリノ-7-(3-

ピリジルメチルオキシ) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン、6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(2-ピリジルメチルオキシ) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン、6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -7-(4-ピリジルメチルオキシ) -1 (2H) -イソキノリノン、6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -7-(3-ピリジルメチルオキシ) -1 (2H) -イソキノリノンもしくは、6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -7-(2-ピリジルメチルオキシ) -1 (2H) -イソキノリノンが挙げられる。

【0071】更に、本発明の有効成分である化合物〔I〕のうち、他の好ましい化合物としては、2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-7-(3-アミノベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ベンズイミダゾリルメチルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-7-(3, 5-ジアミノベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,

4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) -3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ) -4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) -7-(2, 5-ジメトキシベンジルオキシ) -3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) -7-(3, 5-ジメトキシベンジルオキシ) -3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) -4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル) -3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ) -1 (2H) -イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) -4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル) -3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ) -1 (2H) -イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) -4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル) -3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ) -1 (2H) -イソキノリノン、7-(3-アミノベンジルオキシ) -2-(4-アミノフェニル) -4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル) -3-メトキシカルボニル-1 (2H) -イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) -4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) -3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ) -1 (2H) -イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) -4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) -3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ) -1 (2H) -イソキノリノン-2-(4-アミノフェニル) -7-(3-ジメチルアミノベンジルオキシ) -3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) -3-メトキシカルボニル-7-(3-ピラジニルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) -4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) -3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ) -1 (2H) -イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) -7-(3, 5-ジアミノベンジルオキシ) -3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) -7-(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ) -3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) -7-(4-カルボキシベンジルオキシ) -3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキ

ソキノリノン、2-（4-アミノフェニル）-4-（3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル）-7-（6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ）-3-メトキシカルボニル-1（2H）-イソキノリノン、2-（4-アミノフェニル）-4-（3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル）-7-（3-メチルアミノベンジルオキシ）-3-メトキシカルボニル-1（2H）-イソキノリノン、2-（4-アミノフェニル）-4-（3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル）-7-（2-ヒドロキシメチルベンジルオキシ）-3-メトキシカルボニル-1（2H）-イソキノリノンもしくは、2-（4-アミノフェニル）-4-（3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル）-3-メトキシカルボニル-7-（2-ピラジニルメチルオキシ）-1（2H）-イソキノリノンが挙げられる。

【0072】本発明の有効成分である化合物〔I〕は、環A及び環B上の置換基及び/またはR¹が不斉原子を有する場合、当該不斉に基づく光学異性体として存在しうるが、これらの光学異性体及びその混合物のいずれをも含むものである。

【0073】本発明の有効成分である化合物〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩は、cGMP特異的PDE阻害作用、特に優れた選択的ホスホジエステラーゼV(PDE V)阻害作用を有し、PDE V阻害作用に基づき、優れた血管拡張作用、肺動脈圧低下作用、陰茎内圧上昇作用、摘出血管弛緩作用、海綿体弛緩作用、血管平滑筋増殖抑制作用、心肥大抑制作用、血小板凝集抑制作用等を示す。

【0074】従って、化合物〔I〕またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分として用いた本発明の医薬組成物は、PDE V阻害素、慢性心不全、狭心症、陰茎勃起不全、高血圧症、肺高血圧症、動脈硬化、PTCA後再狭窄等の予防・治療剤として有用であり、かつ、副作用をほとんど示さず、低毒性であるという特長を有するため、医薬として安全性が高いという特長をも有する。

【0075】狭心症又は高血圧症の予防・治療剤としては、A¹がフェニル基、ピリジル基および水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、A²が低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なる、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基であり、R²が低級アルコキカルボニル基である化合物【I-C】が好ましい。

【0076】陰茎勃起不全予防・治療剤としては、A¹がピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基およびピラジニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキ

ル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基である化合物〔I-D〕が好ましい。

【0077】慢性心不全又は肺高血圧症の予防・治療剤としては、A¹が低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基または保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、A²が低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基およびチオモルホリノ基から選ばれる基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基である化合物〔I-C〕が好ましい。

【0078】動脈硬化又はPTCA後再狭窄の予防・治療剤としては、A¹およびA²が低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、低級アルコキシ基であり、R¹がフェニル基または低級アルキル基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基である化合物〔I-C〕が好ましい。

【0079】化合物〔I〕は、遊離の形でも、また、薬理的に許容し得る塩の形でも本発明の医薬組成物に使用することができる。化合物〔I〕の薬理的に許容し得る塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリル酸塩またはマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩）が挙げられる。

【0080】化合物〔I〕またはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含むものである。

【0081】化合物〔I〕もしくはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる本発明の医薬組成物は経口的にも非経口的にも投与することができ、また、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

【0082】本発明の有効成分である化合物〔I〕又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年令、体重、状態によっても異なるが、注射剤とすれば、通常、1日当たり約0.0001~0.5mg/kg、とりわけ約0.0005~0.1mg/kg程度、経口剤とすれば、通常、1日当たり約0.001~30mg/kg、とりわけ約0.05~10mg/kg程度とするのが好ましい。

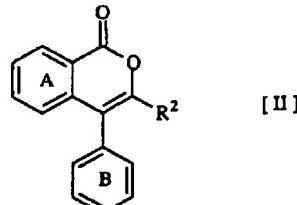
【0083】本発明の有効成分である化合物〔I〕は、

下記〔A法〕～〔C法〕によって製造することができる。

【0084】〔A法〕化合物〔I〕は、一般式〔II〕

【0085】

【化27】



〔II〕

【0086】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示されるイソクマリン誘導体またはその塩と、一般式〔III〕

【0087】

【化28】

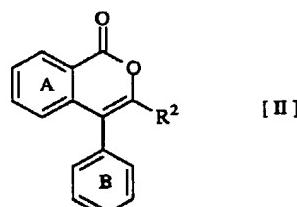


【0088】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示されるアミン化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

【0089】〔B法〕化合物〔I〕は、一般式〔II〕

【0090】

【化29】

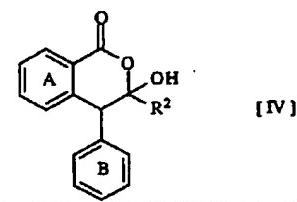


〔II〕

【0091】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示されるイソクマリン誘導体またはその塩を加水分解反応に付して、一般式〔IV〕

【0092】

【化30】



〔IV〕

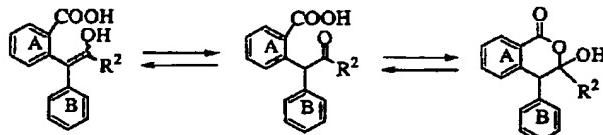
【0093】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物とし、次いで、当該生成物〔V〕と、一般式〔III〕

【0094】

【化31】



【0095】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるアミン化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。なお、一般式〔IV〕で示される化合物は、溶液中等では次の構造を



有する互変異性体

【0096】

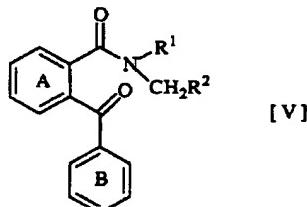
【化32】

【0097】として存在する。

【0098】〔C法〕化合物〔I〕は、一般式〔V〕

【0099】

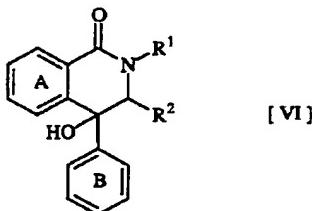
【化33】



【0100】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゾイル安息香酸アミド化合物またはその塩を分子内閉環反応に付して、一般式〔VI〕

【0101】

【化34】



【0102】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、当該生成物を脱水反応に付すことにより製造することができる。

【0103】これら〔A法〕～〔C法〕で得られる化合物〔I〕は、所望により、その素的理に許容しうる塩とすることができる。

【0104】上記〔A法〕～〔C法〕は以下のようにして実施することができる。

【0105】〔A法〕イソクマリン誘導体〔I〕とアミン化合物〔III〕またはその塩との反応は、溶媒中または無溶媒で実施することができる。溶媒としては、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、N-メチルピロリドン、キシレン、ジクロロエタン等の溶媒を用いることができる。本反応は、20～15°C、とりわけ、40～130°Cで好適に進行する。

【0106】〔B法〕イソクマリン誘導体〔I〕の加

水分解反応は、強塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。強塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、水またはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等と水との混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0～80°C、とりわけ5～60°Cで好適に進行する。

【0107】化合物〔IV〕とアミン化合物〔III〕との反応は、脱酸剤の存在下または非存在下、適當な溶媒中または無溶媒で実施することができる。脱酸剤としては、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ビリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を好適に用いることができる。溶媒としては、本反応を阻害しない上記〔A法〕で記載の溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、20～140°C、とりわけ30～100°Cで好適に進行する。

【0108】〔C法〕ベンゾイル安息香酸アミド化合物〔V〕の分子内閉環反応は、塩基の存在下または非存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン等のような有機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等のような無機塩基を化合物〔V〕に対して、通常0.5～5当量、好ましくは1～2当量を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ビリジン等を用いることができるが、本反応を阻害しない上記〔A法〕で記載の溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、-50～100°C、とりわけ-20～80°Cで好適に進行する。

【0109】化合物〔VI〕の脱水反応は、酸性触媒の存在下、溶媒中で実施することができる。酸性触媒としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸化合物、酢酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸化合物、塩化水素、臭化水素、硫酸等の無機酸化合物、三フッ化ホウ素・エチルエーテル、塩化アルミニウ

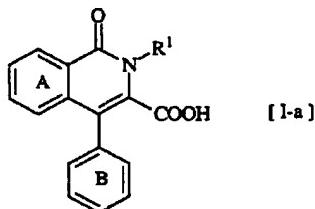
ム等のルイス酸を化合物〔VI〕に対して、通常0.1～5当量、好ましくは0.2～2当量用いることができる。溶媒としては、クロロホルム、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン等を用いることができるが、本反応を阻害しない上記〔A法〕で記載の溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、0～15°C、とりわけ20～110°Cで好適に進行する。

【0110】また上記〔A法〕及び〔B法〕で用いられるアミン化合物〔III〕のR¹がアミノ基或いはアミノ基を含む置換基である場合は、当該アミノ基に保護基（例えば、tert-ブロキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の如き置換もしくは非置換低級アルコキシカルボニル基、ホルミル、アセチル基、プロピオニル基等の如き低級アルカノイル基等）を導入してから本反応を実施するのが望ましい。

【0111】上記〔A法〕、〔B法〕及び〔C法〕で得られる化合物〔I〕の基-COOR³がカルボキシリ基である化合物、即ち、一般式〔I-a〕

【0112】

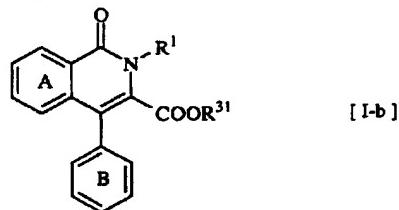
【化35】



【0113】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物は常法でエステル化することにより、一般式〔I-b〕

【0114】

【化36】



【0115】（式中、R³¹はエステル残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物に変換することができる。例えば、化合物〔I-b〕は、化合物〔I-a〕とアルキル化剤とを、脱酸剤の存在下または非存在下、溶媒中で反応させることにより製することができる。脱酸剤としては、水酸化アルカリ金属、炭酸アルカリ金属等の無機塩基、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ビリジン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン等の有機塩基を好適に用いることができる。アルキル化剤としては、

ジアゾメタン、ジアゾエタン等のジアゾアルカン、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル等の硫酸ジアルキル、ヨウ化メチル、臭化メチル、臭化エチル等のアルキルハライド、トリメチルシリルジアゾメタン等のトリ低級アルキルシリルジアゾアルカン、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド等のアリール低級アルキルハライド等が挙げられる。アルキル化剤として硫酸ジアルキル、アルキルハライドまたはアリール低級アルキルハライドを使用する場合は、脱酸剤を化合物〔I-a〕に対して、通常1～5当量、好ましくは1～2当量用いることができる。本反応は、0～60°C、とりわけ5～40°Cで好適に進行する。また、アルキル化剤としてジアゾアルカンを使用する場合、化合物〔I-a〕に対して、通常1～5当量、好ましくは、1～2当量用いることができる。本反応は、0～50°C、とりわけ5～30°Cで好適に進行する。なお、-COOR³がメトキシカルボニル基である化合物〔I-a〕は、前記の方法において、アルキル化剤としてトリメチルシリルジアゾメタンを用いれば、緩和な条件下で製造することができる。溶媒としては、水の他、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。

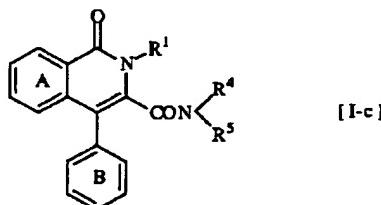
【0116】また化合物〔I-b〕は、化合物〔I-a〕と酸性条件下、メタノール、エタノール、プロパンオール、ブタノール等の低級アルコールや、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール等のアリール低級アルコールと反応させることにより製することもできる。酸としては、硫酸、塩化水素、p-トルエンスルホン酸等を化合物〔I-a〕に対して、通常、0.01～20当量、好ましくは、0.1～10当量用いることができる。本反応は、該アルコール中、加熱還流下で好適に進行する。

【0117】ここで、上記化合物〔I-a〕が、3位カルボキシリ基（基R²）以外に、1個以上のカルボキシリ基またはモノ置換もしくは非置換アミノ基を有する化合物である場合には、同化合物を上記アルキル化剤と反応させることにより、該カルボキシリ基がエステル化された対応化合物或いは該アミノ基がモノ-もしくはジ低級アルキルアミノ基に変換された化合物に変換することもできる。

【0118】また、置換基R²が、式：-CON(R⁴)(R⁵)で示される基である化合物〔I〕、即ち、一般式〔I-c〕

【0119】

【化37】



【0120】(式中、 $-N(R^4)(R^5)$ は、置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。)で示される化合物は、一般式[I-a]で示される化合物と、一般式[VII]

【0121】

【化38】

HN(R^4)(R^5) [VII]

【0122】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるアミン化合物とを縮合剤の存在下反応させるか、或いは、化合物[I-a]の反応性誘導体(酸ハライド、酸無水物、活性アミド、活性エステル、混合酸無水物等)とアミン化合物[VII]とを、塩基の存在下または非存在下、溶媒中で反応させることにより製することもできる。塩基としては、ビリジン、4-ジメチルアミノビリジン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。縮合剤としては、1,3-ジシクロヘキシカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、プロパンホスホン酸無水物等を好適に用いることができる。溶媒としては、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンを用いることができるが、本反応を阻害しない上記[A法]で記載の溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、-20~60°C、とりわけ5~40°Cで好適に進行する。

【0123】化合物[I-a]の活性エステルとしては、N-ヒドロキシカハク酸イミド、N-ヒドロキシタル酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはp-ニトロフェノールとのエステル等を好適に用いることができる。

【0124】化合物[I-a]の酸ハライドとしては、酸塩化物、酸臭化物等を好適に用いることができる。

【0125】また化合物[I-a]の活性アミドとしては、イミダゾール等とのアミドを好適に用いることができる。

【0126】化合物[I]は、上記の如くして得られる

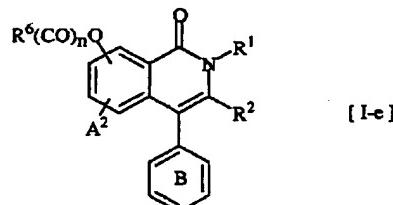
化合物の環A及び/または環B上の置換基、置換基R¹及び/またはR²を目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよいが、例えば次の(a法)~(t法)の如く実施することができる。

【0127】(a法):

一般式[I-e]

【0128】

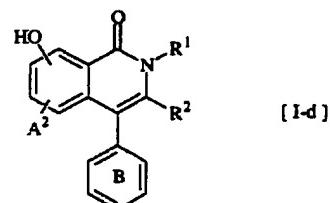
【化39】



【0129】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、一般式[I-d]

【0130】

【化40】



【0131】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその塩と、一般式[VII-a]

【0132】

【化41】

R⁶-COOH [VII-a]

【0133】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその反応性誘導体と反応させるか、或いは、一般式[VII-b]

【0134】

【化42】

R⁶-X [VII-b]

【0135】(式中、Xは脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0136】化合物[VII-b]における脱離基(X)としては、水酸基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルソルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基あるいは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子等が挙げられる。

【0137】即ち、化合物[I-d]と化合物[VII-a]との反応は、カルボン酸とアルコールからエス

テルを製するのに通常用いられる縮合剤（例えば、1,3-ジシクロヘキシカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルリン酸アジド等）の存在下に実施することができる。化合物〔VII I-a〕の反応性誘導体（例えば、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステル、酸塩化物、酸臭化物等の酸ハライド）と化合物〔I-d〕との反応は、脱酸剤（例えば、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属、トリエチルアミン、ビリジン等の有機塩基の存在下に実施することができ、所望により、4-ジメチルアミノビリジン等を触媒量加えてもよい。本反応は、例えば、0~80°C、とりわけ、5~60°Cで好適に進行する。

【0138】更に、化合物〔I-d〕と化合物〔VII I I-b〕との反応は、脱離基Xが水酸基である場合、例えば、光延等の方法（シンセシス（Synthesis）、第1~28頁、1981年）に準じて製造することができる。具体的には、ジエチラゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンの存在下、化合物〔I-d〕と化合物〔VII I I-b〕をテトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン等の溶媒中反応させることにより製することができる。本反応は、例えば、0~60°C、とりわけ、5~40°Cで好適に進行する。

【0139】また、化合物〔I-d〕と化合物〔VII I I-b〕との反応は、化合物〔VII I I-b〕の脱離基Xが、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルシリオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、或いは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハログン原子である場合には、塩基の存在下に実施することができる。本反応は、上記塩基と銅触媒の存在下或いは非存在下で実施することも可能である。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム等の如き水素化アルカリ金属、ナトリウムアミド等の如きアルカリ金属アミド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の如きアルカリ金属アルコキシド、水酸化ナトリウム等の如き水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム等の如き炭酸アルカリ金属等の無機塩基や、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ビリジン等の有機塩基を挙げることができる。また、塩基の使用量としては、化合物〔I-d〕に対して、通常1~5当量、好ましくは、1~2当量用いることができるが、置換基R¹がモノ置換されていてもよいアミノ基或いはモノ置換されていてもよいアミノ基を含む置換基である場合は、当該アミノ基に保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル基の如き低級アルコ

キカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の如きアリール低級アルコキシカルボニル基、ホルミル、アセチル基、プロピオニル基等の如き低級アルカノイル基等）を導入してから本反応を実施するのが望ましい。

【0140】銅触媒としては、ヨウ化銅（I）、臭化銅（I）、銅粉（0）、酸化銅（I）、臭化銅（II）等が挙げられる。本反応は、例えば、10~160°C、とりわけ、20~120°Cで好適に進行する。

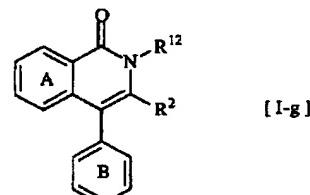
【0141】また、環Aが、低級アルキル基置換ビペラジニルカルボニルオキシ基及びモノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基から選ばれる基で置換されたベンゼン環である目的物〔I〕は、化合物〔I-d〕にホスゲンまたはトリホスゲンを反応させ対応する反応生成物（クロロホルメート体）を、更に低級アルキル基置換ビペラジンまたはモノもしくはジ低級アルキルアミンと塩基（例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ビリジン、4-ジメチルアミノビリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン等）の存在下または非存在下に反応させることにより製することができる。本反応は、例えば、0~80°C、とりわけ、10~40°Cで好適に進行する。

【0142】（b法）：

一般式〔I-g〕

【0143】

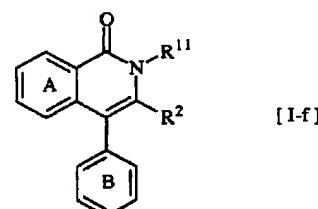
【化43】



【0144】（式中、R¹²はアミノ基置換低級アルキル基、アミノ基置換シクロ低級アルキル基、アミノ基置換アリール基、アミノ基置換複素環式基またはアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）で示される目的化合物は、一般式〔I-f〕

【0145】

【化44】



【0146】（式中、R¹¹は保護されたアミノ基で置換された低級アルキル基、保護されたアミノ基で置換されたシクロ低級アルキル基、保護されたアミノ基で置換されたアリール基、保護されたアミノ基で置換された複素

環式基またはアミノ基の保護基で置換されたアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物またはその塩における当該アミノ基の保護基を除去することにより製造することができる。

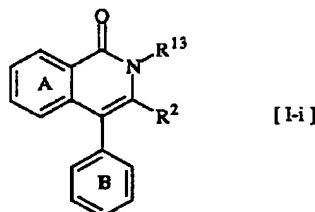
【0147】当該保護基の除去方法は、保護基の種類に応じて適宜選択すればよく、常法（例えば、酸処理、塩基処理、接触還元等）によって実施することができる。本反応は、例えば、0～150℃、とりわけ、5～110℃で好適に進行する。

【0148】(c法) :

一般式 [I-i]

【0149】

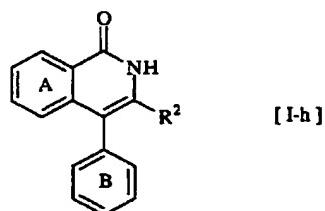
【化45】



【0150】(式中、R¹³は置換もしくは非置換低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) で示される目的化合物は、一般式 [I-h]

【0151】

【化46】

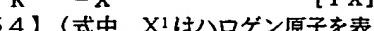


【0152】(但し、記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物またはその塩と、一般式 [IX]

X)

【0153】

【化47】



【0154】(式中、X¹はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0155】即ち、化合物 [I-h] と化合物 [IX] との反応は、脱酸剤の存在下で実施することができる。脱酸剤としては、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属、トリエチルアミン、ビリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセーナー等の有機塩基等が挙げられる。本反応は、例えば、0～100℃、とりわけ、20～80℃で好適に進

行する。

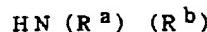
【0156】(d法) : 一般式 [I] で示される環A上の置換基及び/または基R¹がエステル化されたカルボキシル基を含有する置換基（例えば、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換シクロ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基で置換されたアリール基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基で置換されたアリール基等）である化合物 [I] は、環A上の置換基及び/または基R¹が遊離カルボキシル基を含有する置換基である対応化合物 [I] をエステル化反応に付すことにより製することができる。本反応は、前記した化合物 [I-a] のエステル化反応と同様に実施することができる。

【0157】(e法) : 一般式 [I] で示される環A上の置換基及び/または基R¹が遊離カルボキシル基を含有する置換基（例えば、カルボキシル基置換アリール基、カルボキシル基置換シクロ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基で置換されたアリール基、カルボキシル低級アルキル基、カルボキシル低級アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基等）である化合物 [I] は、環A上の置換基及び/または基R¹がエステル化されたカルボキシル基を含有する置換基である対応化合物 [I] を常法により脱エステル化（例えば、エステル残基の種類に応じて水酸化ナトリウム等の塩基による加水分解、トリフルオロ酢酸、塩化水素、臭化水素等による酸処理、水素雰囲気下、パラジウム（黒）、パラジウム炭素等を用いた還元等）することにより製することができる。本脱エステル反応のうち、塩基による加水分解反応は、例えば、5～70℃、酸処理は、5～80℃、還元は、10～40℃で実施することができる。

【0158】(f法) : 一般式 [I] で示される基R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基で置換されたアリール基またはモルホリノカルボニル基で置換されたアリール基である化合物 [I] は、置換基R¹がカルボキシル基置換アリール基である対応化合物 [I] と一般式 :

【0159】

【化48】



【0160】(式中、R^a及びR^bは一方が水素原子で、他方が保護されていてもよいアミノ基であるか、或いは両者が互いに末端で結合して隣接する窒素原子と共にモルホリノ基を形成していることを表す。) で示されるアミン化合物とを縮合剤の存在下反応させることができます。縮合剤としては、カルボン酸とアミンからアミド結合形成反応に通常用いられる、1,1-カルボニルジイ

ミダゾール、1, 3-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロビル)カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸イソブチル又はN-メチルモルホリン等慣用のものを用いることができる。本反応は、例えば、0~50°Cで実施することができる。また当該生成物の基R¹またはR²が保護されたアミノ基である場合には、所望により、当該保護基を慣用の方法により除去することができる。

【0161】基R¹がモルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基で置換されたアリール基である化合物〔I〕は、基R¹がカルボキシリル基置換低級アルコキシ基で置換されたアリール基である対応化合物〔I〕とモルホリノ低級アルキルアミンとを上記と同様に反応させて得ることができる。

【0162】環Aがカルバモイル基で置換された低級アルコキシ基置換ベンゼン環である化合物〔I〕は、環Aがカルボキシリル基置換低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である対応化合物〔I〕とアンモニアとを上記と同様に反応させて得ることができる。

【0163】(g法)：一般式〔I〕で示される環A上の置換基及び/または基R¹がアミノ基を含有する置換基（例えば、アミノ低級アルキル基置換アリール基、アミノ基置換アリール基で置換された低級アルキル基等）である化合物〔I〕は、環A上の置換基及び/または基R¹がモノもしくはジ低級アルカノイルアミノ基または保護されたアミノ基を含有する置換基である対応化合物〔I〕から、低級アルカノイル基またはアミノ基の保護基を除去することにより製することができる。当該保護基または低級アルカノイル基の除去は常法（例えば、酸処理、塩基処理、接触還元等）によって実施することができる。本反応のうち、酸処理による反応は、例えば、5~120°C、塩基処理による反応は、5~40°C、接触還元による反応は、10~40°Cで実施することができる。

【0164】(h法)：一般式〔I〕で示される環A上の置換基及び/または基R¹が、例えばビペラジニル基、ビペリジル基またはビロリジニル基等の複素環式基を含有する置換基である化合物〔I〕は、環A上の置換基及び/または基R¹が当該複素環式基中のN位に低級アルコキシカルボニル基及びフルオレニル低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシカルボニル基等のアリール低級アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基を有する対応化合物〔I〕から、前記のN位置換基（低級アルコキシカルボニル基、またはアリール低級アルコキシカルボニル基）を除去することにより製することができる。本除去反応は、上記(g法)と同様に実施することができる。

【0165】(i法)：一般式〔I〕で示される基R¹がモノ低級アルカノイルアミノ基、ジ低級アルカノイルアミノ基またはモノもしくはジ低級アルカノイルアミノ

基置換アリール基である化合物〔I〕は、基R¹がアミノ基またはアミノ基で置換されたアリール基である対応化合物〔I〕と低級アルカン酸またはその反応性誘導体とを反応させることにより製することができる。低級アルカン酸としては炭素数1~6個のアルカン酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等）が挙げられ、その反応性誘導体としては、対応する酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸プロミド等）、酸無水物または混合酸無水物等が挙げられる。遊離の低級アルカン酸を用いる場合、本反応は縮合剤（例えば、1, 3-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロビル)カルボジイミド塩酸塩、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルリン酸アジド等）の存在下に実施することができる。上記アルカン酸の反応性誘導体を用いる場合、本反応は脱酸剤（例えば、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水酸化アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属、炭酸アルカリ金属等）の存在下に実施することができる。また、上記反応において、基R¹がアミノ基である化合物〔I〕から基R¹がモノ低級アルカノイルアミノ基である対応化合物〔I〕への変換は、使用する低級アルカン酸またはその反応性誘導体の量を出発化合物に対し、0.8~1当量に調節することにより実施でき、また基R¹がアミノ基である化合物〔I〕から基R¹がジ低級アルカノイルアミノ基である対応化合物〔I〕への変換は、使用する低級アルカン酸またはその反応性誘導体の量を出発化合物に対し、2~3当量に調節することにより実施できる。本反応は、例えば、-30~80°C、とりわけ、-20~50°Cで好適に進行する。

【0166】(j法)：一般式〔I〕で示される基R¹が低級アルキル基及び水酸基置換低級アルキル基から選ばれる基でモノもしくはジ置換されたアミノ基である化合物〔I〕は、基R¹がモノもしくは非置換アミノ基である対応化合物〔I〕を脱酸剤の存在下または非存在下、アルキル部分が水酸基で置換されていてもよい低級アルキルハライド（低級アルキルクロリド、低級アルキルブロミド、ヒドロキシ低級アルキルクロリド、ヒドロキシ低級アルキルブロミド等）またはアルキル部分が水酸基で置換されていてもよい低級アルキル低級アルカンスルホネート（低級アルキルメタンスルホネート等）、低級アルキルアリールスルホネート（低級アルキルヨートルエンスルホネート等）等のアルキル化剤と反応させることにより製することができる。脱酸剤としては、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基等が挙げられる。また、基R¹が低級アルキル基及び水酸基置換低級アルキル基から選ばれる基でモノ置換されたアミノ基である化合物〔I〕は、基R¹が非置換アミノ基である対応化合物〔I〕と、アルキル部分が

水酸基で置換されていてもよい低級アルキルアルデヒドとを反応させた後、生成物を還元反応に付すことにより製することができる。還元剤としては、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、ギ酸等を好適に用いることができる。溶媒としては、水、酢酸、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、メタノール、エタノール等、或いはそれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は、例えば、0～70℃、とりわけ、5～50℃で好適に進行する。更に、基R¹が低級アルカノイルオキシ低級アルキル基で置換されたアミノ基である化合物〔I〕は、化合物〔I-a〕から化合物〔I-b〕を得るエステル化反応と同様に実施できるが、例えば、基R¹が水酸基置換低級アルキル基で置換されたアミノ基である対応化合物〔I〕と低級アルカン酸とを縮合剤（例えば、1,3-ジシクロヘキシカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジエチルリン酸アニド、ジフェニルリン酸アジド等）の存在下に反応させるか、あるいは上記低級アルカン酸の反応性誘導体（例えば、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアルエステル等の活性エステル、対応酸ハライド、対応混合酸無水物）を脱酸剤（例えば、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属、トリエチルアミン、ビリジン等の有機塩基の存在下に反応させることにより製することができる。本反応は、例えば、-30～80℃、とりわけ、-20～50℃で好適に進行する。

【0167】(k法)：一般式〔I〕で示される基R¹が、ジ(低級アルキルスルホニル)アミノ基で置換されたアリール基である化合物〔I〕は、基R¹がアミノ基置換アリール基である化合物〔I〕と低級アルキルスルホニルハライド（例えば、低級アルキルスルホニルクロリド、低級アルキルスルホニルブロミド等）とを上記(j法)で用いられる脱酸剤（例えば、トリエチルアミン、ビリジン等の有機塩基等）の存在下に反応させることにより製することができる。本反応は、例えば、0～80℃、とりわけ、10～60℃で好適に進行する。

【0168】(l法)：一般式〔I〕で示される基R¹が水酸基置換アリール基である化合物〔I〕または環A及び/または環B上の置換基が水酸基である化合物〔I〕は、基R¹が保護された水酸基で置換されたアリール基である対応化合物〔I〕または環A及び/または環B上の置換基が保護された水酸基である対応化合物〔I〕から当該保護基を除去することにより製することができる。当該保護基の除去は、保護基の種類に応じて酸処理、塩基処理、接触還元等の常法によって実施することができる。本反応は、例えば、0～80℃、とりわ

け、5～50℃で好適に進行する。

【0169】(m法)：一般式〔I〕で示される環B上の基B²が水酸基である化合物〔I〕は、基B²が低級アルコキシ基である対応化合物〔I〕を酸処理等の常法で処理して製することができる。本反応は、例えば、10～150℃、とりわけ、20～120℃で好適に進行する。

【0170】(n法)：一般式〔I〕で示される基R¹が低級アルキルスルフィニル基及び低級アルキルスルホニル基から選ばれる基で置換されたアリール基である化合物〔I〕は、基R¹が低級アルキルチオ基で置換されたアリール基である対応化合物〔I〕を酸化することにより製することができる。本酸化反応は酸化剤を用いて実施でき、このような酸化剤としては、3-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素、過トリフルオロ酢酸等の過酸化物、過ヨウ素酸ナトリウム、四酸化オスミウム、亜臭素酸ナトリウム等が挙げられる。また、酸化剤を出発化合物に対し、0.8～1当量使用すれば、基R¹が低級アルキルスルフィニル基で置換されたアリール基である対応化合物〔I〕を得ることができ、酸化剤を出発化合物に対し、2～3当量使用すれば、基R¹が低級アルキルスルホニル基で置換されたアリール基である対応化合物〔I〕を得ることができる。本反応は、例えば、-10～60℃、とりわけ、5～40℃で好適に進行する。

【0171】(o法)：一般式〔I〕で示される基R¹がオキソ基でモノもしくはジ置換された複素環式基（例えば、オキソ基でモノもしくはジ置換されたチオモルヒノ基）である化合物〔I〕は、基R¹が複素環式基である対応化合物〔I〕を上記(n法)と同様に処理して得ることができる。

【0172】(p法)：一般式〔I〕で示される基R¹がモノもしくはジ低級アルキルアミノ基で置換されたアリール基またはモノもしくはジ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基である化合物〔I〕は、上記(j法)と同様に実施できるが、例えば、基R¹がアミノ基置換アリール基またはアミノ基置換低級アルキル基である対応化合物〔I〕を脱酸剤の存在下または非存在下、低級アルキルハライド（低級アルキルクロリド、低級アルキルブロミド等）等を反応させることにより得ることができる。脱酸剤としては、水酸化アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、トリエチルアミン、ビリジン等の有機塩基等が挙げられる。また、アルキル化剤を出発化合物に対し、0.8～1当量使用すれば、基R¹がモノ低級アルキルアミノ基で置換されたアリール基（もしくは低級アルキル基）である対応化合物〔I〕が得られ、アルキル化剤を出発化合物に対し、2～3当量使用すれば、基R¹がジ低級アルキルアミノ基で置換されたアリール基（もしくは低級アルキル基）である対応化合物〔I〕が得ることができる。本反

応は、例えば、0~60°C、とりわけ、5~40°Cで好適に進行する。また、基R¹が低級アルキル基及びアミノ基の保護基で置換されたアミノ基で置換されたアリール基である化合物〔I〕は、基R¹がアミノ基の保護基でモノ置換されたアミノ基で置換されたアリール基である対応化合物〔I〕を上記と同様に処理することにより製することができる。更に、基R¹が低級アルキル基及びアミノ基の保護基で置換されたアミノ基で置換されたアリール基は当該アミノ基の保護基を慣用の方法に従って除去することにより、基R¹がモノ低級アルキルアミノ基置換アリール基である化合物〔I〕を得ることができる。

【0173】(q法)：一般式〔I〕で示される基R¹がビリジカルボニルオキシ低級アルキル基である化合物〔I〕は、基R¹が水酸基置換低級アルキル基である対応化合物〔I〕とビリジンカルボン酸とを縮合剤（例えば、1,3-ジシクロヘキシカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルリン酸アジド等）の存在下に反応させることにより得ることができる。本反応は、例えば、0~60°C、とりわけ、5~40°Cで好適に進行する。

【0174】(r法)：一般式〔I〕で示される環Aがテトラゾリル低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である化合物〔I〕は、環Aがシアノ低級アルコキシ基である対応化合物〔I〕と例えば、アジ化ナトリウム、アジ化トリプチルスズ等のアジ化金属を反応させることにより製造することができる。本反応は、例えば、30~120°C、とりわけ、50~100°Cで好適に進行する。

【0175】(s法)：一般式〔I〕で示される環A上の置換基がオキソ基で置換された複素環式基を含有する基（例えば、オキソ基で置換されたビリジカルボキシ基等）である化合物〔I〕は、環A上の置換基が複素環式基を含有する基である対応化合物〔I〕を酸化剤（例えば、3-クロロ過安息香酸、過酸化水素、過酢酸等）で処理することにより得ることができる。本反応は、上記(n法)と同様に実施することができる。

【0176】(t法)：一般式〔I〕で示される基R¹が、例えば、ビペラジニル基等の複素環式基であり、当該複素環式基中のN位にヒドロキシ低級アルキル基を有

する化合物〔I〕は、基R¹が複素環式基である対応化合物〔I〕を上記(j法)で用いられる脱酸剤（例えば、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属等）の存在下または非存在下、アルキル部分が水酸基で置換された低級アルカリハライド（ヒドロキシ低級アルキルクロリド、ヒドロキシ低級アルキルブロミド等）と反応させることにより製することができる。本反応は、例えば、40~120°C、とりわけ、50~100°Cで好適に進行する。

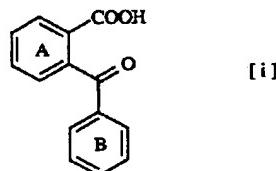
【0177】上記(a法)~(t法)に記載の反応に用いる溶媒は、反応を阻害しない溶媒であれば、特に限定されず、例えばジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホラミド、ベンゼン、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、低級アルコール、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、酢酸、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、水またはそれらの混合溶媒を適宜選択して用いることができる。

【0178】前記化合物〔I〕の製造に際しては、化合物〔I-a〕、〔I-d〕、〔I-f〕、〔I-h〕、〔II〕、〔III〕、〔IV〕、〔V〕、〔VI〕及び〔VII〕は塩の形でも使用することができ、このような塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウムの如きアルカリ金属塩、ビリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基との塩、塩化水素、臭化水素、硫酸等の無機酸との塩、酢酸、ギ酸、シユウ酸、クエン酸、マロン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。

【0179】原料化合物〔I〕は、例えば、一般式〔i〕

【0180】

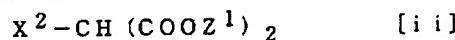
【化49】



【0181】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゾイル安息香酸化合物と一般式〔ii〕

【0182】

【化50】

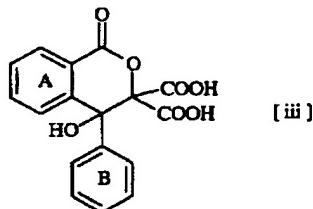


【0183】(式中、X²は脱離基、Z¹はカルボキシル基の保護基を表す。)で示されるマロン酸化合物とを塩基の存在下反応させた後に、生成物から保護基を除去す

ることにより、一般式 [iii]

【0184】

【化51】

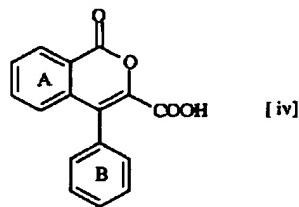


[iii]

【0185】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、次いで該生成物を酸の存在下または非存在下、脱炭酸反応及び脱水反応について、一般式 [iv]

【0186】

【化52】



[iv]

【0187】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とした後、要すれば、当該生成物の3位カルボキシル基を常法によりエステル化またはアミド化することにより置換基R²に変換することにより製することができる。

【0188】更に、原料化合物[V]は、例えば、前記化合物[i]と一般式[v]

【0189】

【化53】



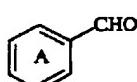
[v]

【0190】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とを化合物[I-a]とアミン化合物[VII]との総合反応と同様に反応させて製することができる。

【0191】なお、ベンゾイル安息香酸化合物[i]は、慣用の方法に従って製することができ、例えば、一般式[vi]

【0192】

【化54】



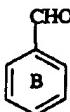
[vi]

【0193】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンズアルデヒド化合物をハロゲン(臭素等)で処理し、得られる○-ハロゲノベンズアル

デヒド化合物を酸触媒(例えば、強酸性イオン交換樹脂等)の存在下、アセタール化剤、例えば、オルトギ酸低級アルキル(オルトギ酸メチル等)と反応させて、ホルミル基をアセタール化により保護した後、次いで、塩基(n-ブチルリチウム等)の存在下、一般式[vii]

【0194】

【化55】

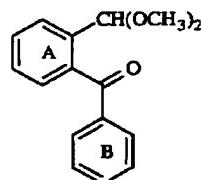


[vii]

【0195】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるアルデヒド化合物と反応させ、生成物を更に酸化(二酸化マンガン等の酸化剤で処理)して、一般式[viii]

【0196】

【化56】



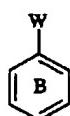
[viii]

【0197】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を得た後、次いで、酸(塩酸、トリフルオロ酢酸、強酸性イオン交換樹脂等)で処理して脱アセタール化した後、更に酸化剤(次亜塩素酸ナトリウム等)で処理して製することができる。

【0198】また、上記化合物[i]の製造においては、化合物[vii]に代えて、一般式[ix]

【0199】

【化57】



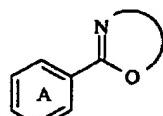
[ix]

【0200】(式中、Wはジ低級アルキル基置換カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、或いはナトリウム、カリウム等のアルカリ金属と塩を形成しているカルボキシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される安息香酸誘導体を使用することもできる。

【0201】更に、原料化合物[i]は、一般式[x]

【0202】

【化58】



[x]

【0203】(但し、式:

【0204】

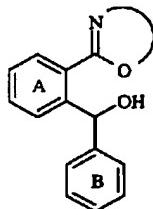
【化59】



【0205】は低級アルキル基等から選ばれる基で置換されていてもよい複素環式基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を塩基(n-ブチルリチウム等)の存在下、化合物【viii】と反応させて、一般式【xi】

【0206】

【化60】

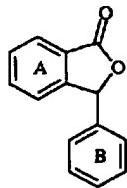


[xi]

【0207】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、次いで、該化合物を酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸)の存在下、加熱処理して、一般式【xi】

【0208】

【化61】



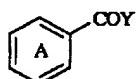
[xii]

【0209】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、生成物を更に、塩基(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物)で加水分解し、次いで、酸化反応に付すことにより製することができる。

【0210】また、化合物【xi】は、一般式【xi】

【0211】

【化62】

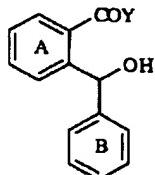


[xiii]

【0212】(但し、Yはモノーもしくはジ低級アルキルアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を塩基(sec-ブチルリチウム等)の存在下、化合物【viii】と反応させて、一般式【xiv】

【0213】

【化63】



[xiv]

【0214】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、次いで、該化合物を酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸)の存在下、加熱処理することにより製することができる。

【0215】なお、本発明の有効成分である化合物において、アルキル基とは、炭素数1~16のアルキル基を表わし、このうち、とりわけ炭素数1~8の直鎖状又は分岐鎖状のものが好ましい。低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキレン基とは、炭素数1~6のアルキル基、アルコキシ基及びアルキレン基を表し、このうち、とりわけ1~4のものが好ましい。また、低級アルケニル基、低級アルキニル基とは、炭素数2~7のアルケニル基及びアルキニル基を表し、このうち、とりわけ2~5の直鎖状又は分岐鎖状のものが好ましい。低級アルキレンジオキシ基、低級アルカノイル基とは、炭素数1~7のアルキレンジオキシ基及びアルカノイル基を表し、このうち、とりわけ、1~5の直鎖状または分岐鎖状のものが好ましい。更に、シクロ低級アルキル基とは、炭素数3~8のシクロアルキル基を表し、このうち、とりわけ3~6のものが好ましい。

【0216】

【実験例】実験例 1 (ホスホジエステラーゼV阻害作用)

(ホスホジエステラーゼVの調製法) 雜種雄性イヌより摘出した肺のホモジエネートを遠心分離して得られた上清を陰イオン交換カラムクロマトグラフィーにて分画し、以下1. ~5. の条件全てを満たす画分を混合して、ホスホジエステラーゼVの部分精製標品とした。

【0217】1. cGMPを選択的に水解すること

2. そのcGMP分解活性がEGTA又はカルモジュリンによって影響を受けないこと

3. ホスホジエステラーゼI II選択的阻害されないこと

4. ホスホジエステラーゼIV選択的阻害薬であるロリプラム(Rolipram)により阻害されないこと。

【0218】5. ホスホジエステラーゼV選択的阻害薬であるE-4021で阻害されることここで、EGTAとは、式【xv】

【0219】

【化64】

[CH₂OCH₂CH₂N(CH₂COOH)₂]₂ [xv]

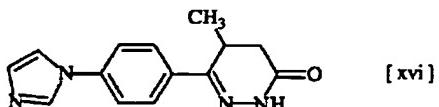
【0220】で示されるカルシウムキレート剤であり、酵素液からカルシウムキレートすることでPDE Iの

活性を阻害する。

【0221】CI 930とは、式 [xvi]

【0222】

【化65】

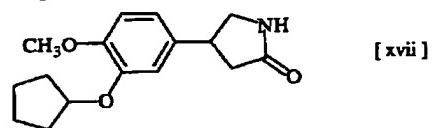


【0223】で示されるPDE III選択的阻害剤である。PDE Vの酵素液の中にPDE IIIが混入していないことを確認するために使用する。

【0224】ロリプラムとは、式 [xvii]

【0225】

【化66】

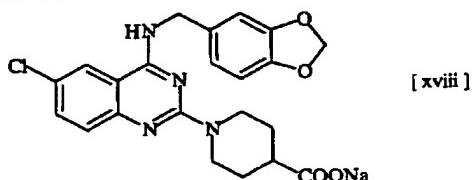


【0226】で示されるPDE IV選択的阻害剤である。PDE Vの酵素液の中にPDE IVが混入していないことを確認するために使用する。

【0227】E-4021とは、式 [xviii]

【0228】

【化67】



【0229】で示されるPDE V選択的阻害剤である。

【0230】(ホスホジエステラーゼV活性の測定) トンプソンらの方法 (アドバンス・イン・サイクリック・ヌクレオチド・リサーチ [Advances in Cyclic Nucleotide Research], 10巻、ラベン・プレス、ニューヨーク、69~92頁、1979年) を一部改変して行った。すなわち、50mM Tris-HCl, pH 8.0で全基質

の約10%を水解するように希釈したホスホジエステラーゼV部分精製標品100μlをガラス製試験管に加えた。該試験管に、反応用緩衝溶液 (50mM Tris-HCl, pH 8.0, 12.5mM MgCl₂, 10mM 2-メルカプトエタノール) を200μl加えた後、ジメチルスルフォキサイドに溶解した検体化合物 (後記製造例で得た化合物) (100倍濃度) を5μl加えた。この溶液を37°Cで5分間ブレインキュベートした後、2.5μM [³H] cGMP (3.7 kBq/200μl) を200μl加え、反応を開始した (終濃度50mM Tris-HCl, pH 8.0, 5mM MgCl₂, 4mM 2-メルカプトエタノール)。37°Cで30分間の反応後、試験管を沸騰水浴中に移し、反応を停止した。90秒後、試験管を氷水浴中に移し、反応液の温度を室温まで下げた。37°C、5分間のブレインキュベートの後、試験管に1mg/mlへビ毒水溶液100μlを添加し、37°Cで30分間反応させた。該試験管にメタノール500μlを添加することにより反応を停止させた後、ダウエックス樹脂 (商品名: Dowex 1×8、シグマ社製) 200μlを予め加えておいたカラムに反応液1mlを供した。続いてメタノール1mlを加えることにより、該樹脂を洗浄した。反応液のカラム通過液と洗浄液とを合し、該液中の [³H] グアノシン (Guanosine) の放射活性を測定しホスホジエステラーゼV (PDE V) 阻害活性を求めた。

【0231】酵素標品を加えずに緩衝溶液のみを加えたものをブランク、酵素標品を加えるが検体溶液の代わりにジメチルスルフォキシドのみを加えたものをコントロールとし、各検体のコントロールに対する阻害率を計算した。PDE V阻害作用は、IC50 (各検体のコントロールに対する阻害率が50%となる各検体の投与量; nM) で評価した。ここで、各検体のIC50値の計算は、3点以上の検体濃度における阻害率を求め、リニア・リグレッション (linear regression) により行った。

【0232】結果は下記第1表の通りである。

【0233】

【表1】

第 1 表 ホスホジエステラーゼV阻害作用 (その1)

検体化合物 (製造例番号No.)	I C ₅₀ (nM)
3	3. 80
6	2. 30
92 (2)	10. 3
118	12. 0
215	4. 52
216	5. 83
217	4. 75
225	0. 34
226	0. 46
227	0. 49
236 (2)	3. 80
265 (2)	3. 03
278	1. 40
279	3. 34
303	0. 49
304	0. 29
311 (2)	3. 06
312 (2)	1. 11
313 (2)	1. 47
315	0. 45
318	0. 37
320	0. 43
321	1. 48

【0234】

【表2】

第 1 表 ホスホジエステラーゼV阻害作用 (その2)

検体化合物 (製造例番号No.)	I C ₅₀ (nM)
322	0.87
332	2.96
333	0.66
339	0.22
349	1.15
350	1.45
351	1.55
352	1.96
355	0.43
356	0.42
357	0.51
358	0.27
359	0.26
360	0.41
361	0.68
362	0.12
363	0.12
364	0.33
366	0.32
368	0.09
371	2.00
372	0.89
375 (2)	1.19
376 (2)	0.39

【0235】

【表3】

第 1 表 ホスホジエステラーゼV阻害作用 (その3)

検体化合物 (製造例番号No.)	I C ₅₀ (nM)
377	1. 82
378	1. 20
379	0. 46
380	0. 22
384 (2)	5. 97
388	5. 25
389	6. 84
390	6. 18
395	<0. 1
396	0. 19
397	0. 18
398	0. 32
399	0. 39
412	0. 61
413	0. 38
414	0. 39
415	0. 27
416	0. 17
417	0. 44
418	0. 32
419	0. 26
420	0. 05
421	0. 63

【0236】実験例 2 (ラット摘出大動脈における弛緩作用)

(標本作成) 体重310~450g, 10~15週令の雄性SD (Sprague-Dowley) 系ラットを用いた。該ラットの、胸部大動脈を摘出し、脂肪及び結合組織を取り除いて、長さ5mmのリング標本を作成した。標本は10mlの栄養液を満たしたマグヌス管に約1.2gの静止張力をかけて懸垂し、37±0.5°Cで95%O₂、5%CO₂混合ガスを通気した栄養液中で約120分間安定化させた。等尺性張力はUゲージを介して直計 (A6000シリーズ) で測定し、ペン書きレコーダー (GRAPHTEC MULTICORDER MC 6621) 上に記録した。

【0237】栄養液組成 (mM) : NaCl 118,

KCl 4.7, CaCl₂ · H₂O 2.5, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 25, g

lucose 11

(実験プロトコール) 標本を120分安定化させ、40 mM KClで収縮することを確認した。該標本を約60分間洗浄した後、3μMフェニレフリン添加により収縮させ持続相になつてから検体 (10 nM~100 μM) を累積添加した。各検体の弛緩作用は、ババベリン100 μMによる弛緩を100%として求めた。弛緩作用は、EC₅₀ (ババベリンによる弛緩に対し弛緩が50%となる検体の濃度; nM) で評価した。

【0238】結果は下記第2表の通りである。

【0239】

【表4】

第2表 ラット摘出大動脈における弛緩作用

検体化合物 (製造番号No.)	EC ₅₀ (nM)
92 (2)	34.2
118	99.8
124	1.0
133	47.2
136 (1)	66.8
208	24.2
210	45.7
228	42.2
311 (2)	18.8
312 (2)	5.3
313 (2)	1.5
355	1.7
388	2.8
389	2.0
414	8.5
418	2.6
424	5.3

【0240】実験例 3 (ウサギ摘出海綿体弛緩作用)

(標本作成) 体重3.16~4.0kg、17~20週令の雄性NZW系ウサギ(ニュージーランド白色ウサギ)を用いた。該ウサギの陰茎海綿体を摘出し、陰茎海綿体から結合組織を取り除いて、長さ約5mmのストリップ標本を作成した。標本は、10mlの栄養液を満たしたマグヌス管に約1.5gの静止張力をかけて懸垂し、37±0.5°Cで95%O₂、5%CO₂混合ガスを通気した栄養液中で約60分間安定化させた後、120mM KC1で収縮することを確認した。等尺性張力はUゲージ及び歪みアンプ(AP600シリーズ、日本光電)を介して測定し、ペン書きレコーダー(GRAPH TEC MULTICORDER MC 6621)上に記録した。栄養液組成(mM): NaCl 118、KC1 4.7、CaCl₂-H₂O 1.5、KH₂PO₄ 1.2、MgSO₄ 1.2、NaHCO₃ 2.5、glucose 11、EDTA 0.023

(3)。

【0241】(実験プロトコール)

(フェニレフリン収縮に対する作用)ストリップ標本に5μMフェニレフリンを添加して収縮させ、持続相になってから薬物を0.001、0.01、0.1、1μMと累積添加した。薬物処理時間は各濃度での弛緩作用が最大に達するまでとした(0.001μMで30分、0.01μMで40分、0.1μMで40分、1μMで40分)。なお、フェニレフリン添加30分前から予め5μMグアネチジン及び1μMアトロビンを処置していた。各検体の各濃度における弛緩作用は、100μMバソペリンによる弛緩を100%として求めた。弛緩作用は、EC₃₀(バソペリンによる弛緩に対し弛緩が30%となる検体の濃度; nM)で評価した。

【0242】結果は下記第3表の通りである。

【0243】

【表5】

第3表 ウサギ摘出海綿体弛緩作用

検体化合物 (製造例番号No.)	EC ₅₀ (nM)
313 (2)	11.2
350	6.3
355	4.1
372	12.4
388	19.4
389	36.0
418	27.1
424	11.2

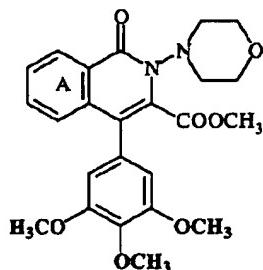
【0244】

【製造例】上記例示の各方法で合成される本発明化合物
〔I〕の具体例（製造例）を下記第4～51表に示す

が、これにより本発明が限定されるものではない。

【0245】

【表6】



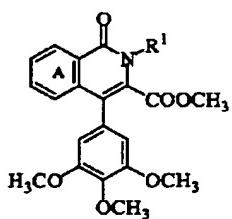
第4表

製造例番号	環A	物理恒数等
1		m.p.173-174°C
2		m.p.231-233°C
3*		m.p.200-203°C (分解)

* 1 塩酸塩

【0246】

【表7】



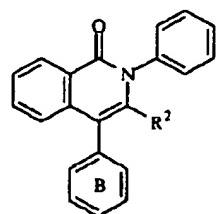
第5表

製造例番号	環A	R¹	物理恒数等
4		-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.140-141°C
5		-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.160-161°C
6(1)		-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	未精製
6(2)**		-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.186-190°C (分解)
7**		-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.184-185°C (分解)
8		-C ₆ H ₄ -NHFmoc	m.p.204-206°C
9*		-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.146-148°C (分解)

* 1 塩酸塩 ** 2 塩酸塩 Fmoc : 9-フタリニカルボキシカルボキシメチル基

【0247】

【表8】



第6表

製造例番号	環B	R ²	物理恒数等
10		-COOCH ₃	m.p.190-191℃
11		-COOC ₂ H ₅	m.p.169-170℃
11-a		-COOC ₂ H ₅	m.p.141-143℃
12		-COO-CH ₂ -C ₆ H ₅	m.p.145-147℃
12-a		-COO-CH ₂ -C ₆ H ₅	m.p.128-130℃
13		-COO(CH ₂) ₃ CH ₃	m.p.144-146℃
13-a		-COO(CH ₂) ₃ CH ₃	m.p.76-78℃

【0248】

【表9】



第7表(その1)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
14		m.p.177-179°C
15		m.p.229-231°C
16		m.p.145-147°C
17		m.p.212-214°C
18		m.p.204-206°C
19	-N(CH ₃) ₂	m.p.173-175°C

【0249】

【表10】

第7表(その2)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
20		m.p.213-215°C
21(1) (2)****		(1)m.p.254-256°C (2)m.p.259-261°C (分解)
22		m.p.215-217°C
23		m.p.223-225°C (分解)
24*		m.p.175-177°C (分解)
25		m.p.182-183°C
26		m.p.217-218°C
27*		m.p.167-169°C (分解)
28*		m.p.255-257°C (分解)
29		m.p.141-142°C

* 1 塩酸塩
****ナトリウム塩

第7表(その3)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
30*		m.p.214-216°C (分解)
31		m.p.258-260°C
32		m.p.120-122°C
33		m.p.186-189°C
34		m.p.180-181°C
35		m.p.156-157°C
36		m.p.204-207°C
37		m.p.223-224°C
38		m.p.178-184°C
39		m.p.198-202°C

* 1 塩酸塩

【0251】

【表12】

第7表(その4)

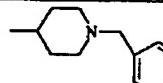
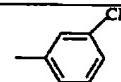
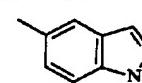
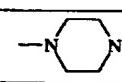
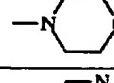
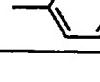
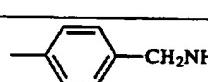
製造例番号	R ¹	物理恒数等
40*		m.p. 164-168°C (分解)
41		m.p. 190-192°C
42		m.p. 170-172°C
43*		m.p. 174-178°C (分解)
44		m.p. 213-215°C
45		m.p. >220°C
46*		m.p. 170-178°C (分解)
47		m.p. 172-173°C
48		m.p. 165-166°C
49	-C ₂ H ₅	m.p. 171-173°C

* 1 塩酸塩

【0252】

【表13】

第7表（その5）

製造例番号	R ¹	物理恒数等
50		m.p.166-168°C
51		m.p.120-123°C
52		m.p.244-246°C
53		m.p.174-175°C
54	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	m.p.148-150°C
55*		m.p.245-247°C (分解)
56		m.p.163-165°C
57		m.p.173-175°C
58		m.p.137-140°C
59*		m.p.230-233°C (分解)

* 1 塩酸塩

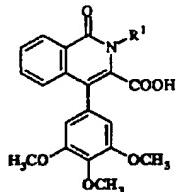
【0253】

【表14】

第7表(その6)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
60		m.p.214-215°C
61		m.p.125-127°C
62*		m.p.137-139°C (分解)
63*		m.p.85-86°C
64		m.p.207-208°C
65		m.p.268-269°C

* 1 塩酸塩

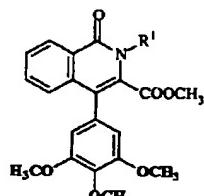


第8表

製造例番号	R ¹	物理恒数等
66	-NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.200-201°C (分解)

【0254】

【表15】



第9表(その1)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
67	-NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.206-208℃
68	-NH ₂	m.p.209-211℃
69	-NHCOCH ₃	m.p.136-139℃
70	-N(COCH ₃) ₂	m.p.184-185℃
71	-N(CH ₃)(COOC(CH ₃) ₃)	-
72	-NHCH ₃	m.p.218-220℃
73	-N(CH ₂ CH ₂ OH)(COOC(CH ₃) ₃)	-
74	-NHCH ₂ CH ₂ OH	m.p.167-168℃

【0255】

【表16】

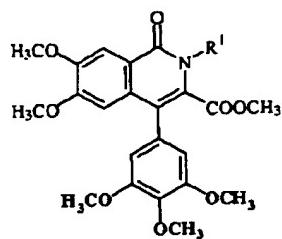
第9表(その2)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
75	-NHCH ₂ CH ₂ OOCCH ₃	m.p.126-127℃
76	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	m.p.147-148℃
77	-NHCH ₂ CH ₃	m.p.149-151℃
78		-
79		m.p.191-194℃
80		m.p.155-157℃

Ph:フェニル基

【0256】

【表17】



第10表(その1)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
81		m.p.199-200°C
82		m.p.238-239°C
83		m.p.148-152°C
84		m.p.230-231°C
85		-

【0257】

【表18】

第10表(その2)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
86	-NHCH ₃	m.p.189-190°C
87		m.p.110-113°C
88		m.p.193-198°C
89		m.p.142-143°C
90		m.p.202-203°C
91		m.p.232-233°C
92(1) (2)*		(1)m.p.203-205°C (2)m.p.>230°C
93		m.p.>230°C
94		m.p.235-237°C
95		m.p.239-241°C

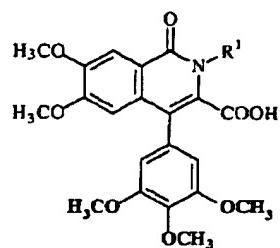
* 1 塩酸塩

【0258】

【表19】

第10表(その3)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
96		m.p.125-128°C
97		m.p.185-186°C
98		m.p.>250°C



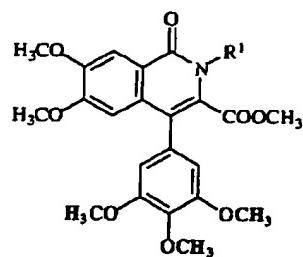
第11表

製造例番号	R ¹	物理恒数等
99(1) (2)****	H	(1)m.p.>250°C (2)m.p.>250°C
100		m.p.198-200°C

****ナトリウム塩

【0259】

【表20】



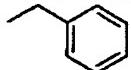
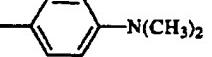
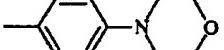
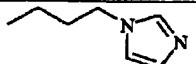
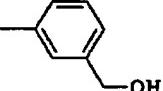
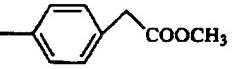
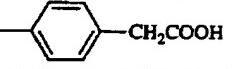
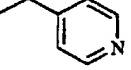
第12表(その1)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
101		m.p.>250℃
102		m.p.214-216℃
103		m.p.194-195℃
104		m.p.233-235℃
105		m.p.132-134℃

【0260】

【表21】

第12表(その2)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
106		m.p.182-183°C
107*		m.p.226-228°C
108*		m.p.223-227°C (分解)
109		m.p.158-160°C
110		m.p.204-205°C
111		m.p.187-188°C
112****		m.p.132-136°C (分解)
113	-H	m.p.204-207°C
114*		m.p.218-220°C (分解)
115		m.p.117-119°C

*1 塩酸塩

****ナトリウム塩

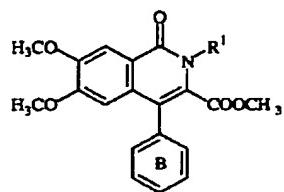
【0261】

【表22】

第12表(その3)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
116*		m.p.209-211°C (分解)
117*		m.p.155-157°C (分解)
118		m.p.219-220°C

* 1 塩酸塩

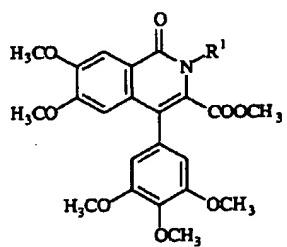


第13表

製造例番号	環B	R ¹	物理恒数等
119			m.p.>250°C

【0262】

【表23】



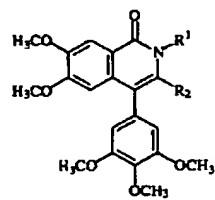
第14表

製造例番号	R ¹	物理恒数等
120*		m.p.178-179°C (分解)
121		m.p.217-218°C
122		m.p.>250°C
123		m.p.241-244°C
124		m.p.215-218°C
125		m.p.226-227°C (分解)
126		m.p.>250°C

* 1 塩酸塩

【0263】

【表24】

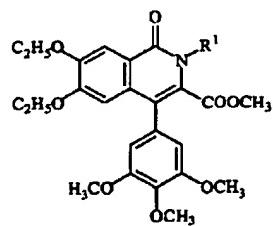


第15表

製造例番号	R ¹	R ²	物理恒数等
127	-CH ₃	-COOCH ₃	m.p.170-171℃
128	-CH ₃	-COOH	m.p.>270℃
129	-CH ₃	-CONC ₄ H ₈ O	m.p.188-190℃
130	-CH ₃	-CONHCH ₂ CH ₂ imidazole	m.p.>210℃
131	-CH ₃	-CONC ₄ H ₈ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	m.p.133-134℃
132	-OCH ₃ -NH ₂	-COOCH ₂ Si(CH ₃) ₃	m.p.191-192℃

【0264】

【表25】



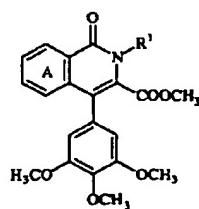
第16表

製造例番号	R ¹	物理恒数等
133	-N(Cyclohexene oxide)-	m.p.195-197℃
134	-Cyclohexene oxide-	m.p.182-184℃
135	-C6H4-NHCOOC(CH ₃) ₃ -	m.p.204-206℃
136(1)* (2)	-C6H4-NH ₂ -	(1)m.p.222-225℃ (分解) (2)m.p.170-172℃
137	-C6H4-N(CH ₃)-COOC(CH ₃) ₃ -	m.p.161-163℃
138*	-C6H4-NHCH ₃ -	m.p.206-208℃ (分解)
139	-C6H4-O-C6H5-	m.p.145-147℃
140	-C6H4-OH-	m.p.197-199℃

* 1 塩酸塩

【0265】

【表26】



第17表(その1)

製造例番号	環A	R ¹	物理恒数等
141			m.p.169-170°C
142			m.p.196-198°C
143			m.p.223-225°C
144			m.p.209-211°C
145			m.p.182-183°C

【0266】

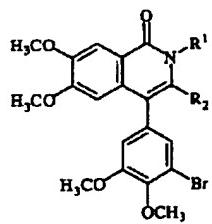
第17表(その2)

製造例番号	環A	R ¹	物理恒数等
146			m.p.216-217°C
147			m.p.206-208°C
148			m.p.235-237°C
149*			m.p.210-212°C (分解)
150			m.p.235-237°C (分解)
151			m.p.210-211°C

* 1 塩酸塩

【0267】

【表28】

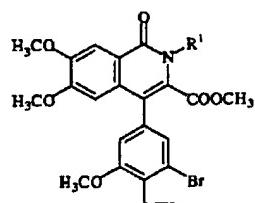


第18表

製造例番号	R ¹	R ²	物理恒数等
152	-C ₆ H ₅	-COOH	m.p.184-186℃
153	-C ₆ H ₅	-COOCH ₃	m.p.223-225℃
154	-C ₆ H ₅	-CONH ₂	m.p.258-261℃
155	-C ₆ H ₅	-CONHCH ₃	m.p.249-252℃

【0268】

【表29】



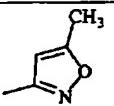
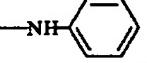
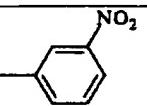
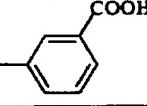
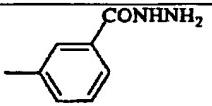
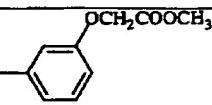
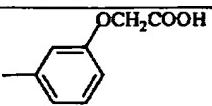
第19表(その1)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
156	-C ₆ H ₄ Br-CH ₃	m.p.198-200℃
157	-C ₆ H ₄ -CONH ₂	m.p.>250℃
158	-C ₆ H ₄ -CONH ₂	m.p.261-263℃
159	-CH ₂ COOCH ₃	m.p.185-186℃
160	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	m.p.156-157℃
161	-CH ₂ COOH	m.p.200-202℃
162	-C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OH	m.p.144-146℃
163	-N-C ₆ H ₅	m.p.224-225℃
164	-C ₂ H ₄ NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.174-176℃

【0269】

【表30】

第19表(その2)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
165*	-C ₂ H ₄ NH ₂	m.p.188-190℃ (分解)
166		m.p.209-211℃
167		m.p.132-135℃
168		m.p.245-246℃
169	-C ₂ H ₄ OCH ₃	m.p.154-156℃
170		m.p.246-247℃
171		m.p.201-202℃
172		m.p.162-163℃
173		m.p.184-185℃
174		m.p.252-253℃

*1 塩酸塩

【0270】

【表31】

第19表(その3)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
175		m.p.118-119°C
176		m.p.241-242°C
177		m.p.>250°C
178		m.p.131-132°C
179		m.p.211-212°C
180		m.p.153-154°C
181**		m.p.210-211°C (分解)
182*		m.p.216-217°C (分解)
183	-NH ₂	m.p.215-216°C
184	-(CH ₂) ₃ OH	m.p.105-106°C

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

【0271】

【表32】

第19表(その4)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
185	- $(\text{CH}_2)_3\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}$	m.p.119-120°C
186	- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	m.p.140-141°C
187	- CH_2CONH_2	m.p.213-216°C
188		m.p.>230°C
189		m.p.180-182°C
190		m.p.122-124°C
191		m.p.193-196°C
192	- $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	m.p.151-154°C
193	- $(\text{CH}_2)_3\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$	m.p.129-132°C
194	- $(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	m.p.138-140°C

【0272】

【表33】

第19表(その5)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
195		m.p.129-131°C
196		m.p.187-189°C
197	-(CH ₂) ₂ CH ₃	m.p.166-168°C
198		m.p.223-226°C (分解)
199*	-(CH ₂) ₄ NH ₂	m.p.172-178°C (分解)
200*		m.p.210-214°C (分解)
201*		m.p.189-192°C (分解)
202		m.p.192-194°C
203		m.p.195-196°C
204		m.p.218-222°C

*1 塩酸塩

Ph : フェニル基を表す

【0273】

【表34】

第19表(その6)

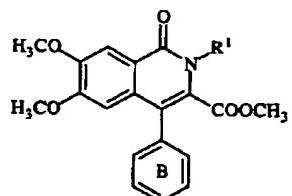
製造例番号	R ¹	物理恒数等
205*		m.p.244-246°C (分解)
206		m.p.135-136°C
207*	-(CH ₂) ₃ NH ₂	m.p.210-212°C (分解)

*1 塩酸塩

Ph : フェニル基を表す

【0274】

【表35】



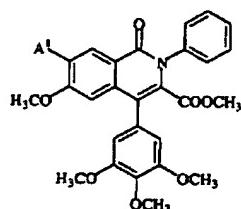
第20表

製造例番号	R ¹	環B	物理恒数等
208*	-C ₆ H ₄ -NH ₂		m.p.>230℃
209*	-C ₆ H ₄ -NH ₂		m.p.>230℃
210	-N(C ₂ H ₅) ₂		m.p.>230℃
211	-N(C ₂ H ₅) ₂		m.p.206-208℃
212	-C ₆ H ₅		m.p.239-241℃

* 1 塩酸塩

【0275】

【表36】



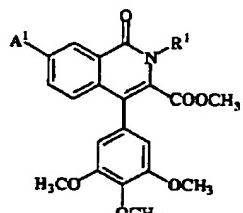
第21表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
213	PhCH ₂ O-	m.p.235-237°C
214	HO-	m.p.210-212°C
215*		m.p.151-152°C
216*		m.p.145-146°C
217*		m.p.107-109°C
218		m.p.234-235°C
219		m.p.215-216°C
220		m.p.193-195°C

*1 塩酸塩
Ph:フェニル基を表す

【0276】

【表37】



第22表

製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
221	PhCH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.148-149℃
222*	PhCH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.207-208℃ (分解)
223	HO-	-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.230-231℃
224*	HO-	-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.254-255℃ (分解)
225**		-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.194-197℃ (分解)
226**		-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.193-197℃ (分解)
227**		-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.203-206℃ (分解)

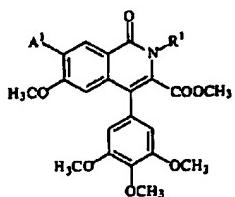
* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

Ph : フェニル基を表す

【0277】

【表38】



第23表(その1)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
228*	PhCH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.161-163°C (分解)
229*	HO-	-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.170-172°C (分解)
230(1)	(CH ₃) ₃ COOCCH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.203-204°C
230(2)*	HOOCH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.170-172°C (分解)
231(1)	Cyclopentyl-O-	-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.156-158°C
231(2)*	Cyclopentyl-O-	-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.168-170°C (分解)
232(1)	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.203-204°C
232(2)**	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.>220°C
233(1)	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.152-154°C
233(2)*	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.138-145°C (分解)

* 1 塩酸塩

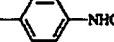
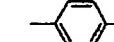
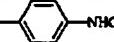
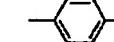
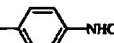
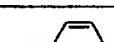
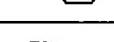
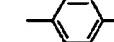
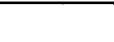
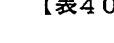
** 2 塩酸塩

Ph : フェニル基を表す

【0278】

【表39】

第23表(その2)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
234(1)	CH ₃ CH ₂ O-	- 	m.p.227-229°C
234(2)*	CH ₃ CH ₂ O-	- 	m.p.197-200°C (分解)
235(1)	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-	- 	m.p.245-247°C
235(2)*	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-	- 	m.p.165-170°C (分解)
236(1)	 -CH ₂ O-	- 	m.p.143-145°C
236(2)**	 -CH ₂ O-	- 	m.p.191-196°C (分解)
237(1)	 -CH ₂ O-	- 	m.p.131-132°C
237(2)**	 -CH ₂ O-	- 	m.p.186-190°C (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

【0279】

【表40】

第23表(その3)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
238(1)			m.p.172-173°C
238(2)**			m.p.183-186°C (分解)
239(1)			m.p.139-140°C
239(2)*			m.p.174-176°C (分解)
240(1)			m.p.224-225°C
240(2)*			m.p.146-149°C (分解)
241(1)			m.p.218-219°C
241(2)*			m.p.175-177°C (分解)
242(1)			m.p.149-151°C
242(2)*			m.p.154-156°C (分解)

* 1 塩酸塩

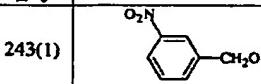
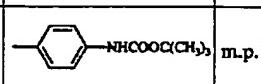
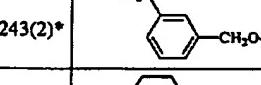
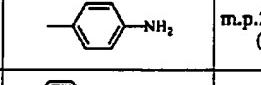
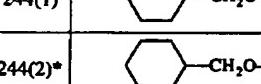
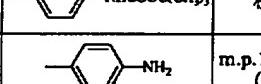
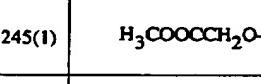
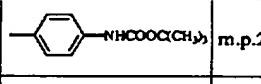
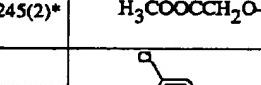
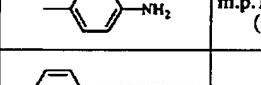
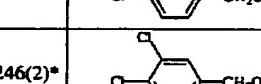
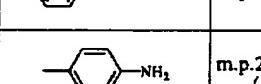
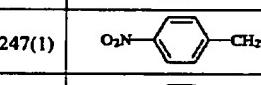
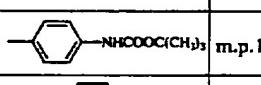
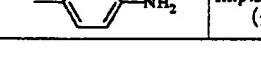
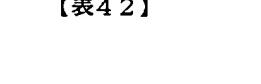
** 2 塩酸塩

Ph : フェニル基を表す

【0280】

【表41】

第23表(その4)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
243(1)			m.p.138-139°C
243(2)*			m.p.225-227°C (分解)
244(1)			粉末状
244(2)*			m.p.166-167°C (分解)
245(1)			m.p.205-206°C
245(2)*			m.p.195-197°C (分解)
246(1)			m.p.193-195°C
246(2)*			m.p.237-239°C (分解)
247(1)			m.p.183-185°C
247(2)*			m.p.235-237°C (分解)

* 1 塩酸塩

【0281】

【表42】

第23表(その5)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
248(1)			m.p.216-217°C
248(2)*			m.p.151-153°C (分解)
249(1)			m.p.190-191°C
249(2)*			m.p.205-208°C (分解)
250(1)			m.p.176-178°C
250(2)*			m.p.167-169°C (分解)
251(1)			m.p.230-232°C (分解)
251(2)*			m.p.156-158°C (分解)
252(1)			m.p.216-217°C
252(2)*			m.p.185-190°C (分解)

* 1 塩酸塩

【0282】

【表43】

第23表(その6)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
253(1)	CH ₂ =CHCH ₂ O-	- 	m.p.229-230°C
253(2)*	CH ₂ =CHCH ₂ O-	- 	m.p.197-200°C (分解)
254(2)*	HOOC-  -CH ₂ O-	- 	m.p.>230°C
254(3)*	H ₃ COOC-  -CH ₂ O-	- 	m.p.192-195°C (分解)
255(1)		- 	m.p.223-224°C
255(2)**		- 	m.p.186-188°C (分解)
256(1)		- 	m.p.232-233°C
256(2)*		- 	m.p.220-223°C (分解)
257(1)	PhCOO-	- 	m.p.234-235°C
257(2)*	PhCOO-	- 	m.p.175-176°C (分解)
258(1)		- 	-
258(2)*		- 	m.p.180-182°C (分解)

* 1 塩酸塩

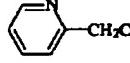
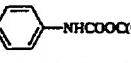
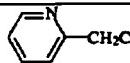
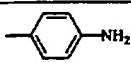
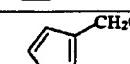
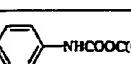
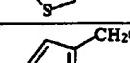
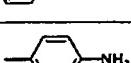
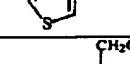
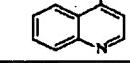
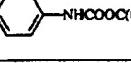
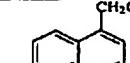
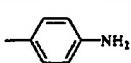
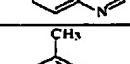
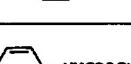
** 2 塩酸塩

Ph : フェニル基を表す

【0283】

【表44】

第23表(その7)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
259(1)			m.p.213-215°C
259(2)**			m.p.178-182°C (分解)
260(1)			m.p.143-145°C
260(2)*			m.p.151-155°C (分解)
261(1)			m.p.145-146°C
261(2)**			m.p.196-200°C (分解)
262(1)			m.p.142-144°C
262(2)*			m.p.165-168°C (分解)

* 1 滴酸塩

** 2 塩酸塩

【0284】

【表45】

第23表(その8)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
263(1)			m.p.138-139°C
263(2)*			m.p.159-160°C (分解)
264(1)			-
264(2)*			m.p.160-164°C (分解)
265(1)			-
265(2)**			m.p.218-219°C (分解)
266(1)			-
266(2)*			m.p.161-162°C (分解)
267(1)			m.p.116-119°C
267(2)**			m.p.225-227°C (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

【0285】

【表46】

第23表(その9)

製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
268(1)			m.p.209-210°C
268(2)**			m.p.83-84°C (分解)
269(1)			m.p.245-247°C (分解)
269(2)**			m.p.216-218°C (分解)
270(1)			m.p.237-240°C (分解)
270(2)*			m.p.186-188°C (分解)
271(1)			m.p.>250°C
271(2)*			m.p.179-180°C (分解)
272(2)			m.p.193-194°C
272(3)*			m.p.>230°C

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

【0286】

【表47】

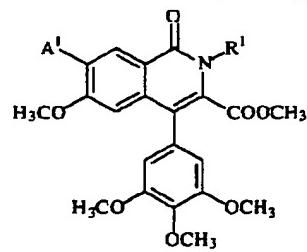
第23表(その10)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
273(1)	O-N _— —C ₆ H ₄ —CH ₂ O—	—C ₆ H ₄ —NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.159-160°C
273(2)*	O-N _— —C ₆ H ₄ —CH ₂ O—	—C ₆ H ₄ —NH ₂	m.p.178-180°C (分解)
274(1)	Q-N _— —C ₆ H ₄ —CH ₂ O—	—C ₆ H ₄ —NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.141-142°C
274(2)*	Q-N _— —C ₆ H ₄ —CH ₂ O—	—C ₆ H ₄ —NH ₂	m.p.177-179°C (分解)
275(1)	Q-N _— —C ₆ H ₄ —CH ₂ O—	—C ₆ H ₄ —NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.148-149°C
275(2)*	Q-N _— —C ₆ H ₄ —CH ₂ O—	—C ₆ H ₄ —NH ₂	m.p.180-183°C (分解)
276(1)	-OCH ₂ CONH ₂	—C ₆ H ₄ —NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.227-228°C
276(2)*	-OCH ₂ CONH ₂	—C ₆ H ₄ —NH ₂	m.p.195-197°C (分解)
277(1)	HOOC—C ₆ H ₄ —CH ₂ O—	—C ₆ H ₄ —NHCOOC(CH ₃) ₃	—
277(2)*	HOOC—C ₆ H ₄ —CH ₂ O—	—C ₆ H ₄ —NH ₂	m.p.171-174°C (分解)

* 1 塩酸塩

【0287】

【表48】



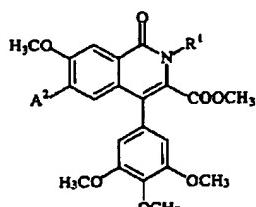
第24表

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
278*	N _— —C ₆ H ₄ —CH ₂ O—	—N—C ₄ H ₈ —O—	m.p.221-223°C (分解)
279*	N _— —C ₆ H ₄ —CH ₂ O—	—N—C ₄ H ₈ —O—	m.p.108-110°C (分解)

* 1 塩酸塩

【0288】

【表49】



第25表(その1)

製造例 番号	A²	R¹	物理恒数等
280	PhCH₂O-	-	m.p.198-199°C
281	HO-	-	m.p.228-229°C
282*	PhCH₂O-	-	m.p.174-177°C (分解)
283*	HO-	-	m.p.175-180°C (分解)
284(1)	CH₃O(CH₂)₂O(CH₂)₂O-	-	m.p.200-202°C
284(2)*	CH₃O(CH₂)₂O(CH₂)₂O-	-	m.p.175-180°C (分解)
285(1)	CH₃CH₂O-	-	m.p.196-198°C
285(2)*	CH₃CH₂O-	-	m.p.189-190°C (分解)
286(1)	CH₃O(CH₂)₂O-	-	m.p.186-187°C
286(2)*	CH₃O(CH₂)₂O-	-	m.p.205-210°C (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

Ph : フェニル基を表す

【0289】

【表50】

第25表(その2)

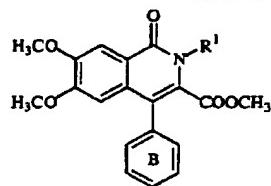
製造例番号	A ²	R ¹	物理恒数等
287(1)	HO(CH ₂) ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.138-139°C
287(2)*	HO(CH ₂) ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.195-200°C (分解)
288(1)	N-C ₆ H ₄ -CH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.219-221°C
288(2)**	N-C ₆ H ₄ -CH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.215-220°C (分解)
289(1)	N-C ₆ H ₄ -CH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.189-190°C
289(2)**	N-C ₆ H ₄ -CH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.208-210°C (分解)
290(1)	N-C ₆ H ₄ -CH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.171-173°C
290(2)**	N-C ₆ H ₄ -CH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.188-189°C (分解)
291(1)	C ₅ H ₈ O-	-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.221-223°C
291(2)*	C ₅ H ₈ O-	-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.160-162°C (分解)
292(1)	N-C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.202-203°C
292(2)**	N-C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₂ O-	-C ₆ H ₄ -NH ₂	m.p.187-190°C (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

【0290】

【表51】

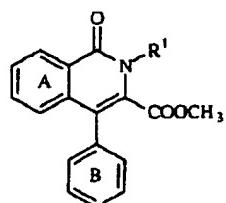


第26表

製造例番号	R ¹	環B	物理恒数等
293	-C ₆ H ₄ -NH ₂	4-OCH ₃ -C ₆ H ₃ -O	m.p.234-235°C
294	-C ₆ H ₄ -NH ₂	4-Cl-C ₆ H ₃	m.p.228-230°C

【0291】

【表52】



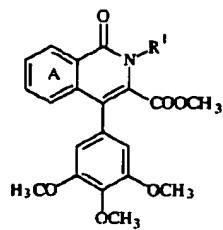
第27表

製造例 番号	環A	環B	R^1	物理恒数等
295*				m.p.>220°C
296				m.p.168-171°C
297				m.p.176-178°C
298			$-\text{NHCOCF}_3$	m.p.167-169°C
299				m.p.189-191°C

* 1 塩酸塩

【0292】

【表53】



第28表

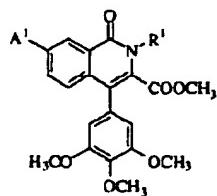
製造例番号	環A	R ¹	物理恒数等
300**		-C₆H₄-NH₂	m.p.184-186°C (分解)
301*		-C₆H₄-NH₂	m.p.165-168°C (分解)
302*		-C₆H₄-NH₂	m.p.138-141°C (分解)
303*		-C₆H₄-NH₂	m.p.228-231°C (分解)
304*		-C₆H₄-NH₂	m.p.214-217°C (分解)
305*		-C₆H₄-NH₂	m.p.136-138°C (分解)
306*		-C₆H₄-NH₂	m.p.144-146°C (分解)
307*		-C₆H₄-NH₂	m.p.146-148°C (分解)
308		-C₆H₄-NH₂	m.p.117-119°C *m.p.141-144°C (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

【0293】

【表54】

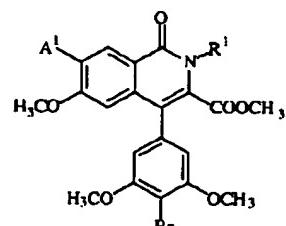


第29表

製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
309**			m.p.242-243°C (分解)
310*			m.p.190-195°C (分解)
311(1)			m.p.150-151°C
311(2)**			m.p.232-233°C (分解)
312(1)			m.p.144-145°C
312(2)**			m.p.208-209°C (分解)
313(1)			m.p.136-138°C
313(2)**			m.p.207-208°C (分解)
314*			m.p.240-242°C (分解)
315*			m.p.232-235°C (分解)
316*			m.p.181-183°C (分解)

*1 塩酸塩

**2 塩酸塩



第30表

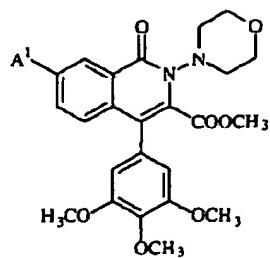
製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
317			m.p.168-169°C
318*			m.p.194-196°C (分解)
319(1) (2)*	HO-		(1)m.p.171-172°C (2)m.p.238-242°C (分解)
320**			m.p.213-214°C (分解)
321**			m.p.196-199°C (分解)
322**			m.p.186-188°C (分解)
323**			m.p.240-243°C (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

【0295】

【表56】



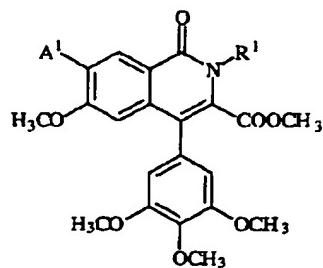
第31表

製造例 番号	A¹	物理恒数等
324		m.p.173-174°C
325		m.p.>250°C
326*		m.p.193-196°C (分解)
327*		m.p.135-138°C (分解)
328*		m.p.138-139°C (分解)

* 1 塩酸塩

【0296】

【表57】



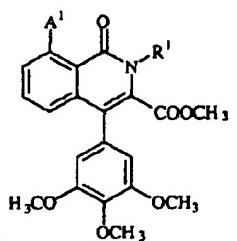
第32表

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
329			m.p.175-178°C (分解)
330(1)			m.p.237-240°C (分解)
330(2)*			m.p.210-212°C (分解)
331**			m.p.193-195°C (分解)
332***			m.p.210-212°C (分解)
333**			m.p.210-215°C (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

*** 3 塩酸塩



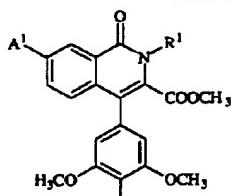
第33表

製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
334	H		m.p. 203-205°C
335			m.p. 232-234°C (分解)
336			m.p. 241-243°C
337*	HO-		m.p. 222-224°C (分解)

*1 塩酸塩

【0298】

【表59】



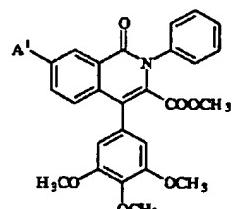
第34表

製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
338			m.p. 143-145°C
339*			m.p. 168-171°C (分解)
340(1) (2)*	HO-		(1)m.p.>250°C (2)m.p.247-249°C (分解)

*1 塩酸塩

【0299】

【表60】



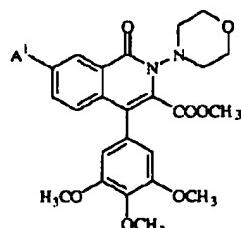
第35表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
341		m.p.148-149℃
342	HO-	m.p.236-238℃
343*		m.p.209-212℃ (分解)
344*		m.p.171-172℃ (分解)
345*		m.p.228-230℃ (分解)
346*		m.p.151-153℃ (分解)
347*		m.p.126-128℃ (分解)

* 1 塩酸塩

【0300】

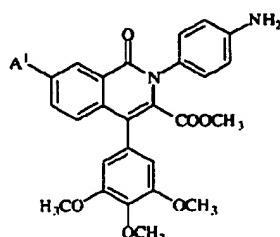
【表61】



第36表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
348*		m.p.142-147℃ (分解)

* 1 塩酸塩

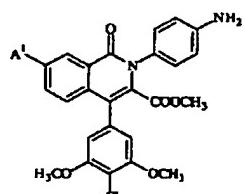


第37表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
349**		m.p.170-173℃ (分解)
350**		m.p.188-192℃ (分解)
351*		m.p.208-213℃ (分解)
352*		m.p.121-123℃ (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩



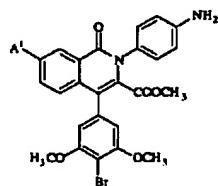
第38表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
353*		m.p.203-205℃ (分解)
354	HO-	m.p.>250℃
355**		m.p.210-213℃ (分解)
356**		m.p.213-216℃ (分解)
357**		m.p.222-225℃ (分解)
358**		m.p.210-215℃ (分解)

* 1 塩酸塩 ** 2 塩酸塩

【表63】

【0302】



第39表

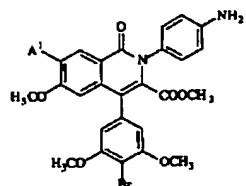
製造例番号	A ¹	物理恒数等
359**		m.p.194-197℃ (分解)
360**		m.p.204-206℃ (分解)
361**		m.p.205-208℃ (分解)
362**		m.p.235-239℃ (分解)
363*		m.p.235-238℃ (分解)
364**		m.p.208-210℃ (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

【0303】

【表64】



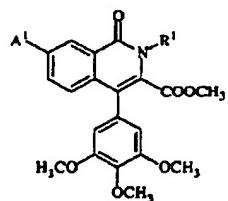
第40表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
365*		m.p.184-187°C (分解)
366*		m.p.178-182°C (分解)
367*		m.p.172-175°C (分解)
368**		m.p.215-218°C (分解)

* 1 塩酸塩
** 2 塩酸塩

【0304】

【表65】



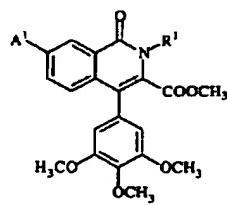
第41表

製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
369	HO-	-	m.p.149-151℃
370	HO-	-	m.p.> 250℃
371***		-	m.p.190-200℃ (分解)
372**		-	m.p.185-190℃ (分解)
373(1)	H ₃ COOC-	-	m.p.148-150℃
373(2)*	H ₃ COOC-	-	m.p.221-224℃ (分解)
374	H ₃ COOC-	-	m.p.206-209℃
375(1)	HOOC-	-	m.p.216-218℃ (分解)
375(2)*	HOOC-	-	m.p.237-240℃ (分解)

* 1 塩酸塩 ** 2 塩酸塩 *** 3 塩酸塩
Fmoc : 9-フルオレニルメチカルボニル基を表す

【0305】

【表66】



第42表

製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
376(1)			m.p.150-153℃
376(2)*			m.p.164-165℃ (分解)
377**			m.p.212-215℃ (分解)
378**			m.p.215-218℃ (分解)
379**			m.p.215-218℃ (分解)
380*			m.p.> 230℃
381*			m.p.126-130℃ (分解)
382*			m.p.133-138℃ (分解)

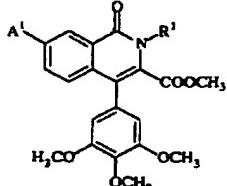
* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

Boc : tert-ブトキシカルボニル基

【0306】

【表67】



第43表

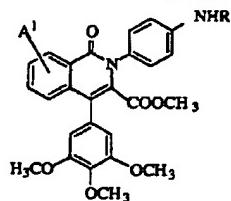
製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
383			m.p.194-198℃
384(1)			m.p.190-195℃ (分解)
384(2)			m.p.190-195℃ (分解)
385*			m.p.226-228℃ (分解)
386			m.p.232-234℃

* 1 塩酸塩

Boc : tert-ブトキシカルボニル基

【0307】

【表68】



(製造例387～393においては、Rは水素原子、
製造例394においては、Rはメタヌルホニル基を表す。)

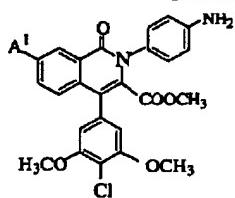
第44表

製造例番号	A ¹	A ¹ の置換位置	物理恒数等
387	HO-	8	m.p.233-235°C
388**		8	m.p.201-204°C (分解)
389**		8	m.p.222-224°C (分解)
390**		8	m.p.239-244°C (分解)
391**		8	m.p.220-224°C (分解)
392*		8	m.p.224-228°C (分解)
393**		7	m.p.211-215°C (分解)
394	H ₂ NH ₂ C(=O)-C ₆ H ₄ -CH ₂ O-	7	m.p.135-137°C

* 1 塩酸塩 ** 2 塩酸塩

【0308】

【表69】



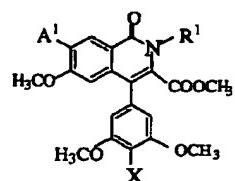
第45表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
395**		m.p.248-252°C (分解)
396*		m.p.234-238°C (分解)
397**		m.p.226-230°C (分解)
398**		m.p.201-205°C (分解)

* 1 塩酸塩 ** 2 塩酸塩

【0309】

【表70】



(製造例399においては、Xは臭素原子、製造例400～407においては、Xはメチル基を表す。)

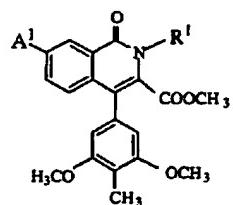
第46表

製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
399*			m.p.185-188°C (分解)
400			m.p.164-165°C
401*			m.p.205-208°C (分解)
402	HO-		m.p.> 250°C (分解)
403*	HO-		m.p.235-240°C (分解)
404**			m.p.210-213°C (分解)
405**			m.p.212-217°C (分解)
406**			m.p.206-209°C (分解)
407**			m.p.198-201°C (分解)

* 1 塩酸塩 ** 2 塩酸塩
Boc : tert-ブトキシカルボニル基

【0310】

【表71】



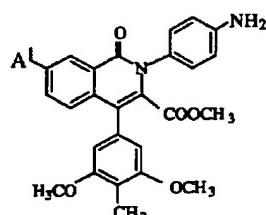
第47表

製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
408			m.p.132-134°C
409*			m.p.188-191°C (分解)
410	HO-		m.p.234-235°C
411*	HO-		m.p.245-249°C (分解)
412**			m.p.229-234°C (分解)
413**			m.p.200-205°C (分解)
414**			m.p.203-206°C (分解)

* 1 塩酸塩 ** 2 塩酸塩
Boc : tert-ブトキシカルボニル基

【0311】

【表72】



第48表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
415**		m.p.205-209°C (分解)
416**		m.p.194-198°C (分解)
417***		m.p.190-200°C (分解)
418**		m.p.185-189°C (分解)
419**		m.p.198-202°C (分解)
420*		m.p.237-243°C (分解)
421**		m.p.168-171°C (分解)

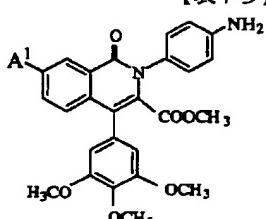
* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

*** 3 塩酸塩

【0312】

【表73】

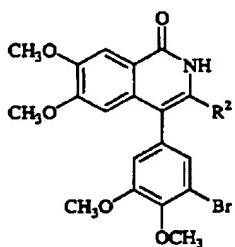


第49表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
422(1)		m.p.230-231°C
422(2)		1硫酸塩 m.p.232-236°C (分解)
423		2メタンスルホン酸塩 m.p.> 250°C
424		1硫酸塩 m.p.221-223°C (分解)
425		2メタンスルホン酸塩 m.p.190-193°C

【0313】

【表74】

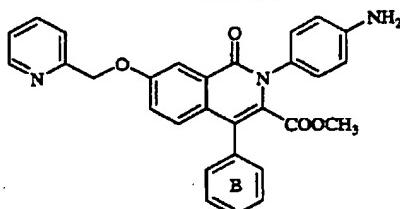


第50表

実施例番号	R ²	物理恒数等
426	-COOH	m.p. >220°C
427	-COOCH ₃	m.p. 204-206°C

【0314】

【表75】



第51表

実施例番号	環B	物理恒数等
428 (3) -		m.p. 196-199°C (分解)
429		m.p. 202-205°C

**2 塩酸塩

【0315】製造例 1

7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸5.0g、4-アミノモルホリン6.2gを1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン20mlに溶解し、100°Cで終夜攪拌する。反応液にクロロホルム及び水を加えて抽出し、抽出液(クロロホルム層)を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、7-ベンジルオキシ-3-カルボキシ-6-メトキシ-2-モルホリノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。本品をジメチルホルムアミド15mlに溶解し、炭酸カリウム2.1g、ヨウ化メチル1.27mlを加え、室温で30分攪拌する。酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣にジエチルエーテルを加え結晶化することにより、第4表記載の7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン3.4gを得る。

【0316】製造例 2

製造例1の目的化合物2.8gにメタノール100ml、ジメチルホルムアミド100ml、パラジウム炭素100mgを加え水素雰囲気下(1気圧)、室温で1.5時間攪拌する。触媒を沪去した後、沪液を濃縮する。析出晶を沪取して、ジエチルエーテルで洗浄することにより、第4表記載の7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン2.26gを得る。

【0317】製造例 3

製造例2の目的化合物300mgのジメチルホルムアミド溶液3mlに、2-ピコリルクロリド・塩酸塩118mg、炭酸カリウム182mgを加え50°Cで終夜攪拌する。酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣(化合物名:6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノ

ン) を酢酸エチルに溶解し、4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 150 μl を加え室温で 30 分間攪拌する。析出晶を沪取し、酢酸エチルで洗浄することにより、第4表記載の 6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩 279 mg を得る。

【0318】製造例 4

7-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例71の目的化合物) 12.8 g に 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 60 m1, N-メチルモルホリン 4.15 m1, N-tert-ブロキシカルボニル-p-フェニレンジアミン 6.78 g を加え 80°C で終夜攪拌する。反応液を室温まで冷却した後、飽和クエン酸水溶液及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、7-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-3-カルボキシ-6-メトキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。本品をジメチルホルムアミド 60 m1 に溶解し、氷冷下で炭酸カリウム 4.14 g, ヨウ化メチル 1.87 m1 を加え室温で終夜攪拌した後、水および酢酸エチルを加えて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第5表記載の 7-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン 14.2 g を得る。

【0319】製造例 5

製造例4の目的化合物 17.0 g のテトラヒドロフラン (150 m1) -メタノール (100 m1) 混合溶液に、バラジウム炭素 1.0 g を窒素雰囲気下で加えた後、1時間接触還元(3気圧)する。バラジウム炭素を沪去し、溶媒を留去後残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第5表記載の 2-[4-tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン 13.3 g を得る。

【0320】製造例 6

(1) 製造例5の目的化合物 200 mg をジメチルホルムアミド 20 m1 に溶解し、炭酸カリウム 92 mg, 2-ビコリルクロリド・塩酸塩 55 mg を加え、60°C で終夜攪拌した後、水および酢酸エチルを加えて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) で精製することにより、2-

[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン 207 mg を得る。

【0321】(2) 本品をクロロホルム 5 m1 に溶解し、4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 8 m1 を加え室温で 5 分間攪拌し、生じた懸濁液にメタノール 1 m1 を加えた後、終夜攪拌する。ジエチルエーテルを加えて析出した結晶を沪取することにより、第5表記載の 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 180 mg を得る。

【0322】製造例 7

(1) 製造例5の目的化合物 250 mg, 3-ヒドロキシメチルキノリン 98 mg, トリフォニルホスフィン 215 mg を THF 10 m1 に溶解した後、アゾジカルボン酸ジエチル 97.3 μl を加えて室温で 10 分間攪拌する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) で精製することにより、2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-キノリルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0323】(2) 本品をクロロホルム 3 m1 に溶解し、4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 5 m1 を加えて室温で 5 分間攪拌し、生じた懸濁液にメタノール 1 m1 を加えた後、終夜攪拌する。反応液にジエチルエーテルを加えて、析出晶を沪取することにより、第5表記載の 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-キノリルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 140 mg を得る。

【0324】製造例 8

(1) 製造例5の目的化合物 10.0 g をクロロホルム 20 m1 に溶解し、4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 60 m1 を加えて室温で終夜攪拌する。生じた懸濁液に氷冷下で 2N 水酸化ナトリウム水溶液 120 m1 を加えて中和した後、酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣を少量の酢酸エチルに溶解した後、ジエチルエーテルで結晶化することにより、2-(4-アミノフェニル)-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン 5.47 g を得る。

【0325】(2) 本品 5.47 g をアセトニトリル 50 m1 と 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 5 m1 の混合溶媒に溶解し、クロロギ酸-9-フルオレニル

メチル 2.8 g を加えて室温で 10 分間攪拌する。反応液に水および酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2）で精製することにより、第5表記載の 2-[4-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン 3.38 g を得る。

【0326】製造例 9

(1) 製造例 8-(2) の目的化合物 4.18 mg、2-ヒドロキシメチルチオフェン 97.6 μl、トリフェニルホスフィン 27.0 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解した後、アゾジカルボン酸ジエチル 16.2 μl を加えて室温で 10 分間攪拌する。反応終了後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）で精製することにより、2-[4-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-チエニルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0327】(2) 本品をジメチルホルムアミド 1.0 ml に溶解し、ビペリジン 5.0 μl を加え室温で終夜攪拌する。水及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 4）で精製することにより、2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-チエニルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン 1.87 mg を得る。m. p. 205-206°C

(3) 本品 1.55 mg をクロロホルム 5 ml に溶解し、該溶液に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 6.6 μl を加え、室温で 30 分間攪拌する。反応液にジエチルエーテルを加え、析出晶を汎取することにより、第5表記載の 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-チエニルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩 7.6 mg を得る。

【0328】製造例 10

(1) 6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) イソクマリン-3-カルボン酸（参考例 50 の目的化合物）2.0 g、アニリン 2.61 g を 1-メチル-2-ピロリジノン 5 ml に溶解し、120°C で終夜加熱攪拌する。反応溶液に酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、3-カルボキシ-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン 1.98 g を得る。

【0329】(2) 本品 1.97 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.16 g、ヨウ化メチル 1.59 g を加えて室温で終夜攪拌する。反応液にクロロホルム及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで結晶化することにより、第6表記載の 3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン 1.69 g を得る。

【0330】製造例 11-13, 11-a-13-a 対応原料化合物を製造例 10-(2) と同様に処理することにより第6表記載の下記各化合物を得る。

【0331】3-エトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン（製造例 11）

3-ベンジルオキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン（製造例 12）

3-n-ブトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン（製造例 13）

3-エトキシカルボニル-4-(4-エトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-2-フェニル-1(2H)-イソキノリノン（製造例 11-a）

3-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-2-フェニル-1(2H)-イソキノリノン（製造例 12-a）3-n-ブトキシカルボニル-4-(4-n-ブトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-2-フェニル-1(2H)-イソキノリノン（製造例 13-a）

製造例 14-15

4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) イソクマリン-3-カルボン酸（参考例 51 の目的化合物）と対応原料化合物とを製造例 1 と同様に処理することにより、第7表記載の下記各化合物を得る。

【0332】2-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン（製造例 14）

3-メトキシカルボニル-2-(2-ナフチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン（製造例 15）

製造例 16-18

参考例 51 の目的化合物と対応原料化合物とを製造例 4 と同様に処理することにより、第7表記載の下記各化合物を得る。

【0333】2-(4-n-ブチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン（製造例 16）

2-[3, 5-ビス(メトキシカルボニル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン（製造例 17）

トキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン (製造例17)

3-メトキシカルボニル-2-(3-ニトロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン (製造例18)

製造例 19

参考例51の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1と同様に処理することにより、第7表記載の2-ジメチルアミノ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0334】製造例 20

参考例51の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4と同様に処理することにより、第7表記載の3-メトキシカルボニル-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0335】製造例 21

(1) 製造例20の目的化合物1.51gにメタノール150m1及び1N水酸化ナトリウム水溶液3m1を加え、60°Cで終夜攪拌する。該反応液に更に1N水酸化ナトリウム水溶液1.5m1を2回に分けて添加し、12時間還流する。反応液を放冷後、水および酢酸エチルを加えて分液する。水層を塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第7表記載の2-(4-カルボキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン245mgを得る。

【0336】(2) 本品245mgに1N水酸化ナトリウム水溶液0.50m1を加えて加熱溶解する。水を留去した後、ジエチルエーテルを加えて結晶を涙取することにより、第7表記載の2-(4-カルボキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・ナトリウム塩245mgを得る。

【0337】製造例 22

製造例21の目的化合物200mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール69mg及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩86mgの塩化メチレン(10m1)溶液を室温で30分間攪拌した後、更にモルホリン71mgの塩化メチレン溶液(2m1)を加えて、室温で終夜攪拌する。反応終了後、当該混合物に水及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第7表記載の3-メトキシカルボニル-2-[4-(モルホリノカルボニル)フェニル]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン210mgを得る。

【0338】製造例 23

製造例21の目的化合物とtert-ブチルカルバゼートを製造例22と同様に処理することにより、第7表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルヒドラジノカルボニル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0339】製造例 24

製造例23の目的化合物をジオキサン2m1に溶解し、4N塩化水素-ジオキサン溶液5m1を加え、室温で攪拌する。当該混合物に更に4N塩化水素-ジオキサン溶液5m1を添加し、3時間攪拌する。反応液から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒；クロロホルム：メタノール=30:1)で精製することにより、第7表記載の3-メトキシカルボニル-2-[4-(ヒドラジノカルボニル)フェニル]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0340】製造例 25-26

3-ヒドロキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例75の目的化合物)1.87g、1, 4-ジアミノシクロヘキサン1.14gおよびN-メチルモルホリン0.55m1の1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(10m1)溶液を100°Cで30分間攪拌する。反応液を冷却し、塩酸酸性とした後、該溶液に酢酸エチル20m1を加える。水層に炭酸カリウムを加えてpH9とした後、メタノール30m1、テトラヒドロフラン100m1およびジ-tert-ブチルジカルボネート5.44gを加えて、室温で6時間攪拌する。反応液に10%クエン酸水を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣にメタノール50m1、酢酸エチル100m1及び2Mトリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液2.5m1を加えて、室温で1時間攪拌する。反応液から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒；クロロホルム：酢酸エチル=10:1)で精製することにより、第7表記載の下記化合物を得る。

【0341】2-[シス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例25)

2-[トランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例26)

製造例 27-28

製造例25-26の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第7表記載の下記化合物を得る。

【0342】2-(シス-4-アミノシクロヘキシル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例27)

2-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例28)

製造例 29

3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例75の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例25記載の方法と同様に処理することにより、第7表記載の2-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル)ピロリジニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0343】製造例 30

製造例29の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第7表記載の3-メトキシカルボニル-2-(3-ビロリジニル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0344】製造例 31

3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例75の目的化合物)500mgに1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン5m1、4-アミノベンゼンスルホンアミド920mgを加え90°Cで3時間攪拌し、さらに120°Cにて終夜攪拌する。反応液を放冷後、5%炭酸カリウム水溶液20m1及び酢酸エチル10m1を加えて分液する。水層に10%クエン酸水溶液を加えて酸性に調整した後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、2-(4-スルファモイルフェニル)-3-カルボキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。本品をメタノール5m1-酢酸エチル20m1混液に溶解する。該溶液に2Mトリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液0.67m1を加え、室温で30分間攪拌する。反応液から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム:アセトン=9:1)で精製することにより、第7表記載の2-(4-スルファモイルフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン88mgを得る。

【0345】製造例32

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第7表記載の3-メトキシカルボニル-2-[4-(N-tert

-ブトキシカルボニル)ピペリジル]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0346】製造例 33

(1) 製造例32の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、3-メトキシカルボニル-2-(4-ピペリジル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0347】(2) 本品1.10gに10%炭酸カリウム水溶液及び酢酸エチルを加え抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去することにより、第7表記載の3-メトキシカルボニル-2-(4-ピペリジル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0348】製造例 34

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第7表記載の2-[3-アミノ-5-(メトキシカルボニル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0349】製造例 35

製造例34の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、第7表記載の2-(3-アミノ-5-カルボキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0350】製造例 36-38

参考例51の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1と同様に処理することにより、第7表記載の下記各化合物を得る。

【0351】2-(2-インダニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例36)

2-(5-インダニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例37)

3-メトキシカルボニル-2-[4-(N-メチル-4-ピペリジル)メチル]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例38)

製造例 39

(1) 4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸(参考例51の目的化合物)1.42g、N-アセチル-p-フェニレンジアミン1.80gを1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン3m1に溶解し、130°Cで4時間攪拌する。反応液に氷冷下0.1N塩酸を加えてpH2に調整する。該混合物を氷冷下攪拌し、析出晶をろ取して、水及びクロロホルムで順次洗浄することにより、2-(4-アセチルア

ミノフェニル) - 3-カルボキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン 0.02gを得る。

【0352】(2) 本品0.50gをメタノール10ml-クロロホルム10ml混液に溶解し、2Mトリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液2mlを加え、室温で3時間攪拌した後、反応液を濃縮する。残渣に水及びクロロホルムを加えて抽出する。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第7表記載の3-メトキシカルボニル-2-(4-アセチルアミノフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン440mgを得る。

【0353】製造例 40

製造例39-(1)の目的化合物0.50gを2N塩酸10mlに加え、12時間加熱還流する。反応液に氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pHを6~7に調整する。析出晶をろ取り、水洗することにより、2-(4-アミノフェニル)-3-カルボキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン0.40gを得る。次いで、本品を製造例39-(2)と同様に処理することにより、2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン0.30gを得る。更に、本品のクロロホルム溶液に4N塩化水素-ジオキサン溶液0.16mlを加えた後、濃縮し、残渣を酢酸エチルで結晶化することにより、第7表記載の2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩0.28gを得る。

【0354】製造例 41-42

参考例51の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第7表記載の下記各化合物を得る。

【0355】2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例41)

2-(3, 5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例42)

製造例 43

(1) 参考例51の目的化合物と対応原料化合物とを製造例39と同様に処理することにより、2-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0356】(2) 本品を酢酸エチルに溶解し、該溶液

に4N塩化水素-ジオキサン溶液を加えた後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで結晶化することにより、第7表記載の2-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0357】製造例 44-45

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第7表記載の下記各化合物を得る。

【0358】3-メトキシカルボニル-2-[3-(2-オキソテトラヒドロフリル)]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例44)

3-メトキシカルボニル-2-[3-(2-オキソピロリジニル)]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例45)

製造例 46

(1) 参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、2-(6-インドリニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0359】(2) 本品を製造例43-(2)と同様に処理することにより、第7表記載の2-(6-インドリニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0360】製造例 47-50

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第7表記載の下記各化合物を得る。

【0361】2-シクロプロピル-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例47)

2-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例48)

2-エチル-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例49)

2-[4-(1-ベンジル)ビペリジル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例50)

製造例 51-53

参考例51の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第7表記載の下記各化合物を得る。

【0362】3-メトキシカルボニル-2-(3-トリ

フルオロメチルフェニル) -4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例51)

2-(5(1H)-インダゾリル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例52)

3-メトキシカルボニル-2-ビペリジノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例53)

製造例 54

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第7表記載の2-(3-ヒドロキシ-n-プロピル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0363】製造例 55

(1) 参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、2-[1-(4-ベンジルオキシカルボニル)ビペラジニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る(本品は精製することなく、次行程へ供した)。

【0364】(2) 本品260mgを25%臭化水素-酢酸3mlに溶解し、室温で30分間攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣のクロロホルム溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液75μlを添加し、析出晶をろ取することにより、第7表記載の3-メトキシカルボニル-2-(1-ビペラジニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩95mgを得る。

【0365】製造例 56-58

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第7表記載の下記各化合物を得る。

【0366】3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例56)

3-メトキシカルボニル-2-(3-ビリジル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例57)

2-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例58)

製造例 59

製造例58の目的化合物300mgを25%臭化水素-酢酸10mlに溶解し、室温で終夜攪拌する。析出晶をろ取して洗浄後、該結晶にクロロホルム及び炭酸水素ナ

トリウム水溶液を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、濃縮する。残渣を酢酸エチル3mlに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液150μlを加える。析出晶をろ取することにより、第7表記載の2-(4-アミノメチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩215mgを得る。

【0367】製造例 60-61

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第7表記載の下記各化合物を得る。

【0368】3-メトキシカルボニル-2-[6-メチル-2-ビリジノ-3-イル]メチル]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例60)

3-メトキシカルボニル-2-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例61)

製造例 62-63

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第7表記載の下記各化合物を得る。

【0369】2-(3-ジメチルアミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例62)

3-メトキシカルボニル-2-[3-(6-メトキシビリジル)]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例63)

製造例 64

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第7表記載の3-メトキシカルボニル-2-(3-メトキシカルボニルフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0370】製造例 65

製造例64の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、第7表記載の2-(3-カルボキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0371】製造例 66

参考例51の目的化合物と対応原料化合物とを製造例10-(1)と同様に処理することにより、第8表記載の2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-カルボキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0372】製造例 67

製造例66の目的化合物1.0g、ジメチルアミノビリ

ジン 26 mg 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 448 mg を塩化メチレン (20 ml) - メタノール (340 ml) 混液に溶解する。該溶液を室温で 10 分間攪拌した後、更に 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 41 mg 及びジメチルアミノビリジン 26 mg を加えて、室温で終夜攪拌する。反応液に水及び酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製することにより、第9表記載の 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン 438 mg を得る。

【0373】 製造例 68

製造例 67 の目的化合物 200 mg に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 10 ml を加え、室温で 1 時間放置する。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、該溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、第9記載の 2-アミノ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン 146 mg を得る。

【0374】 製造例 69

製造例 68 の目的化合物 200 mg 及びビリジン 120 mg のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に、氷冷下、アセチルクロリド 61.3 mg のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を滴下し、氷冷下で 1 時間攪拌後、更に室温で終夜攪拌する。反応液に酢酸エチル及び水を加え、洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をヘキサン-ジエチルエーテル混液で結晶化することにより、第9表記載の 2-アセチルアミノ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン 116 mg を得る。

【0375】 製造例 70

製造例 68 の目的化合物 200 mg 及びトリエチルアミン 145 μl のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を -20°C に冷却し、アセチルクロリド 61 mg のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を加える。該混合物を同温で 1 時間攪拌した後、室温まで昇温させ、アセチルクロリド 122 mg 及びトリエチルアミン 290 μl を加え、室温で終夜攪拌する。反応液に酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより、第9表記載の 2-ジアセチルアミノ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン 75 mg を得る。

【0376】 製造例 71

製造例 67 の目的化合物 1.00 g をジメチルホルムア

ミド 10 ml に溶解し、炭酸カリウム 382 mg、ヨウ化メチル 392 mg を加え室温で終夜攪拌する。反応液にクロロホルム及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第9表記載の 3-メトキシカルボニル-2-(N-メチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る (本品は精製することなく、製造例 72 の出発化合物として用いた)。

【0377】 製造例 72

製造例 71 の目的化合物を製造例 24 と同様に処理することにより、第9表記載の 3-メトキシカルボニル-2-(メチルアミノ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0378】 製造例 73

製造例 67 の目的化合物と対応原料化合物とを製造例 10-(2) と同様に処理することにより、第9表記載の 2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る (本品は精製することなく、製造例 74 の出発化合物として用いた)。

【0379】 製造例 74

製造例 73 の目的化合物 170 mg のジオキサン溶液 (1 ml) に 4 N 塩化水素-ジオキサン溶液 10 ml を加え、室温で 3 時間攪拌する。反応液から溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解後、水洗、乾燥する。該溶液から溶媒を留去し、残渣をクロマトトロン (溶媒: クロロホルム : アセトン = 5 : 1) で精製した後、ジエチルエーテルで結晶化することにより、第9表記載の 2-[N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0380】 製造例 75

製造例 74 の目的化合物 210 mg の酢酸エチル溶液 (10 ml) に、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 10 ml を加え、室温で 5 時間攪拌する。反応から溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で順次洗浄し、乾燥する。該溶液から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製後、ジエチルエーテルで結晶化することにより、第9表記載の 2-(2-アセトキシエチルアミノ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0381】 製造例 76

(1) 参考例 51 の目的化合物と対応原料化合物を製造例 10(1) 及び (2) と同様に処理することにより、2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-n-ブ

ロピルアミノ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。(本品は精製することなく、次工程へ供した)(2)本品を製造例24と同様に処理することにより、第9表記載の3-メトキシカルボニル-2-n-プロピルアミノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0382】製造例 77

参考例51の目的化合物と対応原料化合物とを製造例76と同様に処理することにより、第9表記載の2-エチルアミノ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0383】製造例 78

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第9表記載の2-[(1S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-フェニルエチル]-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る(本品は精製することなく、製造例79の出発化合物として用いた)。

【0384】製造例 79

製造例78の目的化合物を製造例2と同様に処理することにより、第9表記載の2-[(1S)-1-カルボキシ-2-フェニルエチル]-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0385】製造例 80

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第9表記載の2-(1H-1-メチルベンズトリアゾール-6-イル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0386】製造例 81-85

6,7-ジメトキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-カルボン酸(参考例50の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例1もしくは31と同様に処理することにより、第10表記載の下記各化合物を得る。

【0387】6,7-ジメトキシ-2-(4-フルオロフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例81)

6,7-ジメトキシ-2-(3-メトキシ-4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例82)

6,7-ジメトキシ-2-[4-(2-ヒドロキシエチ

ル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例83)

6,7-ジメトキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例84)

2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例85)(本品は精製することなく、製造例86の出発化合物として用いた)

製造例 86

製造例85の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第10表記載の6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-メチルアミノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0388】製造例 87

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第10表記載の6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[シス-(4-メトキシカルボニル)シクロヘキシル]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0389】製造例 88

製造例87の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、第10表記載の2-(4-カルボキシシクロヘキシル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0390】製造例 89-91

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第10表記載の下記各化合物を得る。

【0391】6,7-ジメトキシ-2-(2-フリルメチル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例89)

6,7-ジメトキシ-2-(2,3-ジメチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例90)

6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例91)

製造例 92

(1)参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例43と同様に処理することにより、第10表記載の

2-(4-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0392】(2) 本品を製造例9-(3)と同様に処理して、第10表記載の2-(4-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0393】製造例 93

製造例92-(1)の目的化合物156mgの塩化メチレン溶液(2ml)に氷冷下、トリエチルアミン138μl及びメチルスルホニルクロリド78μlを3回に分けて滴下し、15分間攪拌する。反応液を室温まで昇温し、水及びクロロホルムを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで結晶化することにより、第10表記載の6,7-ジメトキシ-2-(4-[N,N-ビス(メチルスルホニル)アミノ]フェニル)-3-メトキカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0394】製造例 94

ギ酸34μlの塩化メチレン溶液(2ml)に氷冷下、無水酢酸85μlを滴下し、30分間攪拌する。該溶液に製造例92-(1)の目的化合物312mgの塩化メチレン溶液(1ml)を滴下し、2時間攪拌する。反応液を室温まで昇温し、水及び塩化メチレンを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第10表記載の2-(4-アセチルアミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン270mgを得る。

【0395】製造例 95

製造例94の目的化合物260mgのテトラヒドロフラン溶液(3ml)に氷冷下、60%水素化ナトリウム28mgを加えた後、室温で30分間攪拌する。反応液にヨウ化メチル58μlを滴下し、5時間攪拌する。反応に希塩酸及びクロロホルムを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣にメタノール-2N塩酸(1:1)混液10mlを加え、16時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却し、メタノールを減圧留去する。得られる水層に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH8に調製後、クロロホルムで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第10表記載の6,7-ジメトキシ-3-メトキカルボニル-2-[4-(メチルアミノ)フェニル]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン170mgを得る。

【0396】製造例 96-98

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第10表記載の下記各化合物を得る。

【0397】6,7-ジメトキシ-3-メトキカルボニル-2-ビペリジノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例96)

6,7-ジメトキシ-3-メトキカルボニル-2-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例97)

6,7-ジメトキシ-3-メトキカルボニル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例98)

製造例 99

(1) 6,7-ジメトキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸(参考例50の目的化合物)2.4gのメタノール(50ml)溶液及び5.5Nアンモニア-メタノール溶液(50ml)の混合物を、室温にて終夜攪拌する。反応液を減圧下に付し、アンモニアを留去した後、更に溶媒を減圧留去する。残渣をクロロホルムで抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去することにより、第11表記載の3-カルボキシ-6,7-ジメトキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン1.89gを得る。

【0398】(2) 本品1.50gに2N水酸化ナトリウム水溶液1.8ml及び水20mlを加えて加熱溶解する。室温にて放置し、析出晶をろ取することにより、第8表記載の3-カルボキシ-6,7-ジメトキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・ナトリウム塩を得る。

【0399】製造例 100

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例99-(1)と同様に処理することにより、第11表記載の3-カルボキシ-6,7-ジメトキシ-2-(2-ビペリジノエチル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0400】製造例 101-106

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第12表記載の下記各化合物を得る。

【0401】6,7-ジメトキシ-3-メトキカルボニル-2-(4-メチル-1-ビペラジニル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例101)

6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例102)

2-(4-クロロフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例103)

2-(3-クロロフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例104)

2-シクロペンチル-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例105)

2-ベンジル-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例106)

製造例 107-108

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例43と同様に処理することにより、第12表記載の下記各化合物を得る。

【0402】6, 7-ジメトキシ-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例107)

6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(4-モルホリノフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例108)

製造例 109-111

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第12表記載の下記各化合物を得る。

【0403】6, 7-ジメトキシ-2-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例109)

6, 7-ジメトキシ-2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例110)

6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[4-(メトキシカルボニルメチル)フェニル]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例111)

製造例 112

(1) 製造例111の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、2-[4-(カルボキシメチル)フェニル]-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1

(2H)-イソキノリノンを得る。

【0404】(2) 本品を製造例99-(2)と同様に処理することにより、第12表記載の2-[4-(カルボキシメチル)フェニル]-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・ナトリウム塩を得る。

【0405】製造例 113

製造例99-(1)の目的化合物2gをメタノール20mLに懸濁し、室温で濃硫酸5mLを加えた後、8時間加熱還流する。反応液を氷冷下、炭酸カリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒；クロロホルム)にて精製することにより、第12表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン1.75gを得る。

【0406】製造例 114

製造例113の目的化合物1.4gのジメチルホルムアミド溶液1.5mLに4-ビコリルクロリド・塩酸塩58.8mg及び炭酸カリウム1.13gを加え、50°Cで2時間攪拌する。反応終了後、酢酸エチル、水を加え、酢酸エチル抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒；クロロホルム：アセトン=10:1)にて精製後、残渣を酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液1mLを加える。析出晶を沪取して、酢酸エチルで洗浄することにより、第12表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(4-ビリジルメチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩820mgを得る。

【0407】製造例 115

製造例113の目的化合物1.4gのジメチルホルムアミド溶液1.5mLに臭化シクロプロビルメチル4.84mg、炭酸カリウム1.13gを加え50°Cで1時間攪拌する。酢酸エチル、水を加え、酢酸エチル抽出後、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒；クロロホルム：ヘキサン：酢酸エチル=5:5:1)にて精製することにより、第12表記載の2-シクロプロビルメチル-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン840mgを得る。

【0408】製造例 116-117

製造例113の目的化合物と対応原料化合物とを製造例114と同様に処理することにより、第12表記載の下記各化合物を得る。

【0409】6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-ビリジルメチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノ

ン・塩酸塩(製造例116)

6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(2-ピリジルメチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例117)

【0410】製造例 118

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第12表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0410】製造例 119

製造例118の目的化合物1. 3g、濃塩酸15m1及びジオキサン15m1の混合物を終夜加熱還流する。反応液を室温まで冷却し、水及びクロロホルムを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム: アセトン=50:1)にて精製することにより、第13表記載の6, 7-ジメトキシ-4-(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-1(2H)-イソキノリノン530mgを得る。

【0411】製造例 120

6, 7-ジメトキシ-3-ヒドロキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例74の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例46と同様に処理することにより、第14表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[2-ピリジル]アミノ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0412】製造例 121

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第14表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-メチルチオフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0413】製造例 122

製造例121の目的化合物200mgのクロロホルム溶液15m1に、室温にてメタクロロ過安息香酸164mgのクロロホルム溶液10m1を加え、終夜攪拌する。反応液を5%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、溶媒を留去することにより、第14表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-メチルスルホニルフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン150mgを得る。

【0414】製造例 123

製造例121の目的化合物200mgのクロロホルム溶

液(15m1)に、室温にて、メタクロロ安息香酸78mgのクロロホルム溶液(10m1)を加え、1時間攪拌する。反応液を5%水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、第14表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-メチルスルホニルフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン170mgを得る。

【0415】製造例 124

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第14表記載の6, 7-ジメトキシ-2-(テトラヒドロ-4H-1, 4-チアジン-4-イル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0416】製造例 125

製造例124の目的化合物を製造例122と同様に処理することにより、第14表記載の6, 7-ジメトキシ-2-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロ-4H-1, 4-チアジン-4-イル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0417】製造例 126

製造例124の目的化合物を製造例123と同様に処理することにより、第14表記載の6, 7-ジメトキシ-2-(1-オキソ-テトラヒドロ-4H-1, 4-チアジン-4-イル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0418】製造例 127

(1) 2-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-4, 5-ジメトキシ安息香酸(参考例14の目的化合物)10. 0g、ザルコシンメチルエステル5. 38g及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール4. 48gのジメチルホルムアミド溶液(100m1)に氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩5. 60g及びトリエチルアミン4. 89m1を加えた後、室温で終夜攪拌する。反応液に水および酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。得られる残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、N-メトキシカルボニルメチル-N-メチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-4, 5-ジメトキシベンゼンカルボキサミド10. 1gを得る。

(2) 本品5. 70gのテトラヒドロフラン溶液(130m1)に氷冷下、tert-ブトキシカリウム2. 08gを加えて、室温で30分間攪拌する。反応液に水及び酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。析出晶をクロロホルム(100m1)に溶解し、p-トルエンスルホン酸4.

70 gを添加した後、2時間還流する。反応液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、第15表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-メチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン2.46 gを得る。

【0420】製造例 128

製造例127の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、第15表記載の3-カルボキシ-6, 7-ジメトキシ-2-メチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0421】製造例 129

製造例128の目的化合物1.50 g、1, 3-ジシクロヘキシカルボジイミド793 mg及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール588 mgのジメチルホルムアミド溶液(30 ml)を室温で1時間攪拌した後、モルホリン335 mgを加えて2時間攪拌する。更に50°Cで4時間攪拌する。反応混合物に水及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテル-酢酸エチルで結晶化することにより、第15表記載の6, 7-ジメトキシ-2-メチル-3-モルホリノカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン893 mgを得る。

【0422】製造例 130

製造例128の目的化合物1.66 g、1, 3-ジシクロヘキシカルボジイミド960 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール710 mgを塩化メチレン(10 ml)-ジメチルホルムアミド(5 ml)混液に加え、室温で30分間攪拌する。該混合物に4-(2-アミノエチル)イミダゾール850 mg及びトリエチルアミン1.28 mlのジメチルホルムアミド(5 ml)溶液を加えて3時間攪拌した後、更に50°Cで7時間攪拌する。反応混合物に水及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム:ヘキサン=30:1)にて精製することにより、第15表記載の6, 7-ジメトキシ-3-[2-(4-イミダゾリル)エチルアミノカルボニル]-2-メチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン1.0 gを得る。

【0423】製造例 131

製造例128の目的化合物と対応原料化合物を製造例130と同様に処理することにより、第15表記載の6, 7-ジメトキシ-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ビペラジニルカルボニル]-2-メチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0424】製造例 132

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例39と同様に処理することにより、第15表記載の6, 7-ジメトキシ-2-(3-メトキシ-4-アミノフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3-トリメチルシリルメチルオキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0425】製造例 133

6, 7-ジエトキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸(参考例54の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第16表記載の6, 7-ジエトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0426】製造例 134-135

6, 7-ジエトキシ-3-ヒドロキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例76の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第16表記載の下記各化合物を得る。

【0427】6, 7-ジエトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(4-テトラヒドロピラニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例134)

2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-6, 7-ジエトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例135)

製造例 136

(1) 製造例135の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第16表記載の2-(4-アミノフェニル)-6, 7-ジエトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0428】(2) 本品を製造例33-(2)と同様に処理することにより、第16表記載の2-(4-アミノフェニル)-6, 7-ジエトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0429】製造例 137

製造例135の目的化合物を製造例71と同様に処理することにより、第16表記載の6, 7-ジエトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[4-(N-メチル-N-tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0430】製造例 138

製造例137の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第16表記載の6, 7-ジエトキシ-3-

—メトキシカルボニル—2—〔4—(メチルアミノ)フェニル〕—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0431】製造例 139

参考例76の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第16表記載の2—(4—ベンジルオキシフェニル)—6, 7—ジエトキシ—3—メトキシカルボニル—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノンを得る。

【0432】製造例 140

製造例139の目的化合物を製造例2と同様に処理することにより、第16表記載の6, 7—ジエトキシ—2—(4—ヒドロキシフェニル)—3—メトキシカルボニル—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノンを得る。

【0433】製造例 141—147

5—置換、6—置換、7—置換又は6, 7—ジ置換—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)イソクマリン—3—カルボン酸化合物(参考例58、57、53、52、56、59又は55の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第17表記載の下記各化合物を得る。

【0434】3—メトキシカルボニル—6—メチル—2—フェニル—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノン(製造例141)
 6—クロロ—3—メトキシカルボニル—2—フェニル—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノン(製造例142)
 3—メトキシカルボニル—6, 7—メチレンジオキシ—2—フェニル—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノン(製造例143)
 7—メトキシ—3—メトキシカルボニル—2—フェニル—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノン(製造例144)
 8—クロロ—3—メトキシカルボニル—2—フェニル—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノン(製造例145)
 8—メトキシ—3—メトキシカルボニル—2—フェニル—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノン(製造例146)
 6—メトキシ—3—メトキシカルボニル—2—フェニル—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノン(製造例147)

製造例 148

8—クロロ—3—ヒドロキシ—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—3, 4—ジヒドロイソクマリン—3—カルボン酸(参考例78の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第17表記載の2—[4—(tert—ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]—8—クロロ—3—メトキシカルボニル—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノンを得る。

ルボニルアミノ)フェニル]—8—クロロ—3—メトキシカルボニル—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノンを得る。

【0435】製造例 149

製造例148の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第17表記載の2—(4—アミノフェニル)—8—クロロ—3—メトキシカルボニル—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0436】製造例 150

3—ヒドロキシ—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—6—メトキシ—3, 4—ジヒドロイソクマリン—3—カルボン酸(参考例77の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第17表記載の2—[4—(tert—ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]—6—メトキシ—3—メトキシカルボニル—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノンを得る。

【0437】製造例 151

製造例150の目的化合物を製造例8—(1)と同様に処理することにより、第17表記載の2—(4—アミノフェニル)—6—メトキシ—3—メトキシカルボニル—4—(3, 4, 5—トリメトキシフェニル)—1(2H)—イソキノリノンを得る。

【0438】製造例 152

4—(3—ブロモ—4, 5—ジメトキシフェニル)—6, 7—ジメトキシイソクマリン—3—カルボン酸(参考例60の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例10—(1)と同様に処理することにより、第18表記載の4—(3—ブロモ—4, 5—ジメトキシフェニル)—3—カルボキシ—6, 7—ジメトキシ—2—フェニル—1(2H)—イソキノリノンを得る。

【0439】製造例 153

製造例152の目的化合物を製造例10—(2)と同様に処理することにより、第18表記載の4—(3—ブロモ—4, 5—ジメトキシフェニル)—6, 7—ジメトキシ—3—メトキシカルボニル—2—フェニル—1(2H)—イソキノリノンを得る。

【0440】製造例 154—155

製造例152の目的化合物と対応原料化合物とを製造例129と同様に処理することにより、第18表記載の下記各化合物を得る。

【0441】4—(3—ブロモ—4, 5—ジメトキシフェニル)—3—カルバモイル—6, 7—ジメトキシ—2—フェニル—1(2H)—イソキノリノン(製造例154)

4—(3—ブロモ—4, 5—ジメトキシフェニル)—6, 7—ジメトキシ—3—(N—メチルカルバモイル)—2—フェニル—1(2H)—イソキノリノン(製造例155)

製造例 156-160

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシイソクマリン-3-カルボン酸(参考例80の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第19表記載の下記各化合物を得る。

【0442】4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例156)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-(4-カルバモイルフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例157)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-(3-カルバモイルフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例158)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-メトキシカルボニルメチル-1(2H)-イソキノリノン(製造例159)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-2-エトキシカルボニルメチル-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例160)

製造例 161

製造例159の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-カルボキシメチル-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0443】製造例 162-164

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第19表記載の下記各化合物を得る。

【0444】4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例162)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(1-ビロリル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例163)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例164)

製造例 165

製造例164の目的化合物を製造例24と同様に処理す

ることにより、第19表記載の2-(2-アミノエチル)-4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0445】製造例 166

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0446】製造例 167

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシイソクマリン-3-カルボン酸(参考例60の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(N-フェニルアミノ)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0447】製造例 168-169

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第19表記載の下記各化合物を得る。

【0448】4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-ニトロフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例168)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(2-メトキシエチル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例169)

製造例 170

(1) 参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-メトキシカルボニルフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0449】(2) 本品を製造例21と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-(3-カルボキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0450】製造例 171

製造例170の目的化合物を製造例129と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-(3-[2-(tert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノカルボニル]フェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボ

ニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0451】製造例 172

製造例171の目的化合物を製造例68と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-[3-(ヒドラジノカルボニル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0452】製造例 173

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[3-(メトキシカルボニルメトキシ)フェニル]-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0453】製造例 174

製造例173の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-[3-(カルボキシメトキシ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0454】製造例 175

製造例174の目的化合物を製造例129と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[3-(N-(3-モルホリノプロビル)カルバモイルメチルオキシ)フェニル]-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0455】製造例 176

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第19表記載の2-(3-アミノフェニル)-4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0456】製造例 177

キ酸3m1に無水酢酸3m1を加え、室温にて4時間攪拌する。当該溶液に製造例176の目的化合物500mgを加え、室温にて終夜攪拌する。更に60°Cにて終夜攪拌し、反応終了後、残渣に水、酢酸エチルを加え、酢酸エチル抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム:アセトン=10:1)にて精製することにより、第19表記載の6,7-ジメトキシ-2-[3-(ホルミルアミノ)フェニル]-4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0457】製造例 178-180

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第19表記載の下記各化合物を得る。

【0458】4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニル]-1(2H)-イソキノリノン(製造例178)

4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[3-(1-メチルピラゾール-3-イル)フェニル]-1(2H)-イソキノリノン(製造例179)

4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ビペラジン-1-イル)エチル]-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例180)

製造例 181

製造例180の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(2-ビペラジノエチル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0459】製造例 182

参考例60の目的化合物と対応原料化合物とを製造例39と同様に処理した後、製造例43-(2)と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(2-モルホリノエチル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0460】製造例 183

参考例60の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第19表記載の2-アミノ-4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0461】製造例 184

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0462】製造例 185

製造例184の目的化合物190mgのジメチルホルムアミド溶液(3m1)にニコチン酸クロリド69mg及びトリエチルアミン0.11m1を加え、室温で終夜攪拌する。更にニコチン酸クロリド69mg及びトリエチルアミン0.11m1を加え終夜攪拌する。反応終了後、酢酸エチル、水を加え、酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-

2-[3-(ニコチノイルオキシ)プロピル]-1(2H)-イソキノリノン170mgを得る。

【0463】製造例 186-198

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第19表記載の下記各化合物を得る。

【0464】2-n-ブチル-4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例186)

4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-カルバモイルメチル-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例187)

4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(6-キノリル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例188)

4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(2-テトラヒドロフリルメチル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例189)

4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-キノリル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例190)

4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-[(1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシ)エチル]-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例191)

4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(3-ジメチルアミノブロビル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例192)

4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例193)

4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-メトキシプロビル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例194)

2-(N-ベンジルオキペリジン-4-イル)-4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例195)

2-ベンジル-4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例196)

4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-

6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-ブロビル-1(2H)-イソキノリノン(製造例197)
2-[3-(6-アミノ)ビリジル]-4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例198)

製造例 199-201

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例46と同様に処理することにより、第19表記載の下記各化合物を得る。

【0465】2-(4-アミノプロピル)-4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例199)

2-(シス-2-アミノ-1-ヘキシル)-4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例200)

2-(4-アミノシクロヘキシル)-4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例201)

製造例 202

参考例60の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第19表記載の2-(4-アセチルアミノフェニル)-4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0466】製造例 203-204

参考例60の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第19表記載の下記各化合物を得る。

【0467】4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-1(2H)-イソキノリノン(製造例203)

2-[(4-ベンジルオキシカルボニル)ビペラジン-1-イル]-4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例204)

製造例 205-206

製造例204の目的化合物550mgを25%臭化水素-酢酸2.5mlに溶解し、室温で15分間攪拌した後、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をアセトニトリル3mlに溶解し、2-ブロモエタノール99mg、炭酸カリウム65mgを加え3時間加熱還流する。反応液を室温まで昇温後、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽

出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム：メタノール=20:1）で精製することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ビペラジン-1-イル]-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。更に本品をクロロホルム3mLに溶解後、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液50μLを加える。反応液を濃縮後、得られた結晶をジエチルエーテルを加えてろ取すことにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ビペラジン-1-イル]-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る（製造例205）。なお、上記反応（製造例204の目的化合物と2-ブロモエタノールとの反応）の際、副生成物として、第19表記載の2-(4-ベンジルビペラジン-1-イル)-4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る（製造例206）。

【0468】製造例 207

製造例193の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第19表記載の2-(4-アミノブロビル)-4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0469】製造例 208

4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸（参考例81の目的化合物）と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0470】製造例 209

4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸（参考例83の目的化合物）と対応原料化合物を製造例4もしくは31と同様に処理することにより、2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6, 7-ジメトキシ-4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得た後、統いて製造例24

と同様に処理することにより、第20表記載の2-(4-アミノフェニル)-6, 7-ジメトキシ-4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0471】製造例 210-211

対応6, 7-ジメトキシ-イソクマリン-3-カルボン酸化合物（参考例61又は63の目的化合物）を製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第20表記載の下記各化合物を得る。

【0472】4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-1(2H)-イソキノリノン（製造例210）

6, 7-ジメトキシ-4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-1(2H)-イソキノリノン（製造例211）

製造例 212

6, 7-ジメトキシ-4-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸（参考例64の目的化合物）と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第20表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0473】製造例 213

7-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸（参考例71の目的化合物）と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第21表記載の7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0474】製造例 214

製造例213の目的化合物を製造例2と同様に処理することにより、第21表記載の7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0475】製造例 215-217

製造例214の目的化合物を製造例3と同様に処理することにより、第21表記載の下記各化合物を得る。

【0476】6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩（製造例215）

6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩（製造例216）

6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩 (製造例217)

製造例 218

ピロール-2-カルボン酸38.4mg及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物53mgをアセトニトリル10mlに溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド塩酸塩66.3mgを加えて室温で30分間攪拌する。当該反応液を、製造例214の目的化合物16.2mg及び炭酸カリウム48mgのジメチルホルムアミド10ml溶液に加えて室温で30分間攪拌する。水及び酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、更に、ジエチルエーテルにて再結晶化することにより、第21表記載の6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-7-(2-ピロリカルボニルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン14.5mgを得る。

【0477】製造例 219-220

製造例214の目的化合物を製造例7-(1)と同様に処理することにより、第21表記載の下記各化合物を得る。

【0478】6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-7-(2-チエニルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン (製造例219)
6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-((1-メチル-2-メトキシカルボニル)ピロール-4-イル)メチルオキシ)-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン (製造例220)

製造例 221

7-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸 (参考例73の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第22表記載の2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0479】製造例 222

製造例221の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第22表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0480】製造例 223

製造例221の目的化合物を製造例5と同様に処理する

ことにより、第22表記載の2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0481】製造例 224

製造例223の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第22表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0482】製造例 225

製造例223の目的化合物を製造例6もしくは7と同様に処理することにより、第22表記載の2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0483】製造例 226-227

製造例223の目的化合物を製造例6もしくは7と同様に処理することにより、第22表記載の下記各化合物を得る。

【0484】2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-キノリルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例226)
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-キノリルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例227)

製造例 228

製造例4の目的化合物を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0485】製造例 229

製造例5の目的化合物を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0486】製造例 230-238

製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6と同様に処理することにより、第23表記載の下記各化合物を得る。

【0487】2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(tert-ブロキシカルボニルメチルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)

-1 (2H) -イソキノリノン (製造例230(1))
 2-(4-アミノフェニル) -7-(カルボキシメチルオキシ) -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H)
 -イソキノリノン・塩酸塩 (製造例230(2))
 2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ) フェニル] -7-シクロベンチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン (製造例231(1))
 2-(4-アミノフェニル) -7-シクロベンチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 (製造例231(2))
 2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ) フェニル] -7-[2-(N, N-ジメチルアミノ) エチルオキシ] -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例232(2))
 2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ) フェニル] -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-[2-(2-メトキシエチルオキシ) エチルオキシ] -4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン (製造例233(1))
 2-(4-アミノフェニル) -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-[2-(2-メトキシエチルオキシ) エチルオキシ] -4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 (製造例233(2))
 7-エトキシ-2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ) フェニル] -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン (製造例234(1))
 2-(4-アミノフェニル) -7-エトキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 (製造例234(2))
 2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ) フェニル] -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-メトキシエチルオキシ) -4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン (製造例235(1))
 2-(4-アミノフェニル) -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-メトキシエチルオキシ) -4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 (製造例235(2))
 4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 (製造例235(2))
 2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ) フェニル] -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ) -4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン (製造例236(1))
 2-(4-アミノフェニル) -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ) -4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例236(2))
 2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ) フェニル] -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-ビリジルメチルオキシ) -4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン (製造例237(1))
 2-(4-アミノフェニル) -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-ビリジルメチルオキシ) -4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例237(2))
 2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ) フェニル] -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ) -4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン (製造例238(1))
 2-(4-アミノフェニル) -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ) -4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例238(2))
製造例 239
 (1) 製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6-(1)と同様に処理することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ) フェニル] -7-(2-ヒドロキシエチルオキシ) -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノンを得る。
 【0488】 (2) 本品を製造例24と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル) -7-(2-ヒドロキシエチルオキシ) -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩を得る。
 【0489】 **製造例 240-253**
 製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6と同様に処理することにより、第23表記載の下記各化合物を得る。

-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例250(2))
 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(1-ナフチルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例251(1))
 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(1-ナフチルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例251(2))
 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ナフチルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例252(1))
 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ナフチルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例252(2))
 7-アリルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例253(1))
 7-アリルオキシ-2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例253(2))

製造例 254

(1) 製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6-(1)と同様に処理することにより、2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-メトキシカルボニルベンジルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0491】m. p. 197-199°C

(2) 本品を製造例21と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-(4-カルボキベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0492】(3) 上記(1)で得た化合物を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-メトキシカルボニルベンジルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0493】製造例 255

(1) 製造例5の目的化合物300mg、2-臭化ビリジン5.7μl、ヨウ化銅113mg及び炭酸カリウム82mgのジメチルホルムアミド(5ml)懸濁液を80°Cにて5時間攪拌する。反応終了後、反応液に酢酸エチルを加えて、抽出する。抽出液をアンモニア水で洗浄し、更に水洗する。乾燥後、溶媒を留去し、残渣をクロマトロン(溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン40mgを得る。

【0494】(2) 本品を製造例24と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0495】製造例 256

(1) 製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例218と同様に処理することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-[1-(メチル-4-ニトロ)ピロール-2-イル-カルボニルオキシ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0496】(2) 本品を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-[1-(メチル-4-ニトロ)ピロール-2-イル-カルボニルオキシ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0497】製造例 257

(1) 製造例5の目的化合物200mgをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、ベンゾイルクロリド40μl、トリエチルアミン48μl及び4-ジメチルアミノピリジン5mgを加えて室温にて終夜攪拌する。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、第23表記載の7-ベンゾイルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0498】(2) 本品を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンゾイルオキシ-6-メトキシ-3-

メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0499】製造例 258

(1) 製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例218と同様に処理することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピロリカルボニルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。(本品は精製することなく、次工程へ供した)

(2) 本品を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピロリカルボニルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0500】製造例 259-268

製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例7と同様に処理することにより、第23表記載の下記各化合物を得る。

【0501】2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-[2-(2-ビリジル)エチルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例259(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-[2-(2-ビリジル)エチルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例259(2))

2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-7-(3-チエニルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン(製造例260(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-7-(3-チエニルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例260(2))

2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-7-(4-キノリルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン(製造例261(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-7-(4-キノリルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例261

(2))

2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-メチルベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例262(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-メチルベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例262(2))

2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-[2-(クロロ-5-ニトロ)ベンジルオキシ]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例263(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-[2-(クロロ-5-ニトロ)ベンジルオキシ]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例263(2))

2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-7-(3-メトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例264(1))(本品は精製することなく、次工程へ供した)

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-7-(3-メトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例264(2))

7-[3-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)ベンジルオキシ]-2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例265(1))(本品は精製することなく、次工程へ供した)

7-(3-アミノベンジルオキシ)-2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例265(2))

2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-シクロペンチルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例266(1))(本品は精製することなく、次工程へ供した)

2-(4-アミノフェニル)-7-シクロペンチルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)

－イソキノリノン・塩酸塩（製造例266（2））
 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル)ビペリジルメチルオキシ]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン（製造例267（1））
 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビペリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩（製造例267（2））
 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビペリジノエチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン（製造例268（1））
 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビペリジノエチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩（製造例268（2））
製造例 269
 (1) 製造例5の目的化合物100mg、トリエチルアミン50mgのクロロホルム10ml溶液を-10℃に冷却し、トリホスゲン49mgのクロロホルム溶液を滴下する。室温まで昇温後、30分間攪拌し、N-メチルビペラジン50mg及びトリエチルアミン17mgのクロロホルム溶液を加え、更に2時間攪拌する。反応終了後、反応液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-メチルビペラジニルカルボニルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン73mgを得る。

【0502】(2) 本品を製造例24と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-(4-メチルビペラジニルカルボニルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0503】製造例 270

(1) 製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例269-(1)と同様に処理することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-ジエチルアミノカルボニルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0504】(2) 本品を製造例269-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ジエチルアミノカルボニルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0505】製造例 271

(1) 製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例269-(1)と同様に処理することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-モルホリノカルボニルオキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0506】(2) 本品を製造例269-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-モルホリノカルボニルオキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0507】製造例 272

(1) 製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6-(1)と同様に処理することにより、2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-シアノメチル-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。m. p. 136-138℃

(2) 本品310mg、アジ化ナトリウム156mg、アンモニウムクロリド128mgのジメチルホルムアミド溶液(30ml)を70℃で48時間攪拌した後、水及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテル混液で結晶化することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(5-テトラゾリルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン178mgを得る。

【0508】(3) 本品を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(5-テトラゾリルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0509】製造例 273-275

(1) 製造例6(1)、236(1)又は237(1)の目的化合物をメタクロロ過安息香酸で処理することにより、第23表記載の下記各化合物を得る。

【0510】2-[4-(tert-ブトキシカルボニル

ルアミノ) フェニル] -6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例273(1))
 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例274(1))
 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例275(1))
 (2) 本品を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の下記各化合物を得る。

【0511】2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例273(2))
 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例274(2))
 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例275(2))

製造例 276

(1) 製造例245-(1)の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(カルボキシメチルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。次いで、本品15.0mgのジメチルホルムアミド溶液(5mL)に氷冷下カルボニルジイミダゾール4.0mgを加えた後、室温で30分間攪拌する。濃アンモニア水0.5mLを加え、室温で1時間攪拌する。反応終了後、残渣に水及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルにて結晶化することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-カルバモイルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン1.41mgを得る。

【0512】(2) 本品を製造例24と同様に処理する

ことにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-カルバモイルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0513】製造例 277

(1) 製造例249-(1)の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(3-カルボキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。(本品は精製することなく、次工程へ供した)

(2) 本品を製造例24と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-(3-カルボキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0514】製造例 278-279

製造例2の目的化合物と対応原料化合物とを製造例3と同様に処理することにより、第24表記載の下記各化合物を得る。

【0515】6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例278)
 6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例279)

製造例 280

6-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3-カルボン酸(参考例72の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第25表記載の6-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0516】製造例 281

製造例280の目的化合物を製造例5と同様に処理することにより、第25表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-ヒドロキシ-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0517】製造例 282-283

製造例280-281の目的化合物を製造例6-(2)

と同様に処理することにより、第25表記載の下記各化合物を得る。

【0518】2-(4-アミノフェニル)-6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例282)

2-(4-アミノフェニル)-6-ヒドロキシ-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例283)

製造例 284-291

製造例281の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6と同様に処理することにより、第25表記載の下記各化合物を得る。

【0519】2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-[2-(2-メトキシエチルオキシ)エチルオキシ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例284(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-[2-(2-メトキシエチルオキシ)エチルオキシ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例284(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-エトキシ-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例285(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-エトキシ-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例285(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(2-メトキシエチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例286(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(2-メトキシエチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例286(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例287(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル

-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例287(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例288(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例288(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(3-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例289(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(3-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例289(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例290(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例290(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-シクロペンチルオキシ-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例291(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-シクロペンチルオキシ-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例291(2))

製造例 292

(1) 製造例281の目的化合物と対応原料化合物とを製造例7-(1)と同様に処理することにより、第25表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-[2-(2-ビリジル)エチルオキシ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0520】(2) 本品を製造例7-(2)と同様に処

理することにより、第25表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-[2-(2-ピリジル)エチルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキンリノン・2塩酸塩を得る。

【0521】製造例293-294

6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸(参考例65の目的化合物)又は4-(3, 4-ジクロロフェニル)-6, 7-ジメトキシイソクマリン-3-カルボン酸(参考例62の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第26表記載の下記各化合物を得る。

【0522】6, 7—ジメトキ

ニル-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-フェニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例29)

31

4-(3,4-ジクロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-1,3-メトキシカルボニル-2-フェニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例294)

製造例 295

製造例 202 の目的化合物を製造例 40 と同様に処理することにより、第 27 表記載の 2-(4-アミノフェニル)-4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0523】製造例296

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシソクマリン-3-カルボン酸(参考例6.0の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例1もしくは3.9と同様に処理することにより、第27表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-2-(6-1H-インダゾリル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0524】製造例297

3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例75の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第27表記載の2-(1-インドリル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0525】製造例298

製造例 6 7 の目的化合物 5. 60 g の塩化メチレン溶液 (15 ml) に、トリフルオロオル酢酸 15 ml を加え室温で 3 時間放置する。反応終了後、混合物を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解する。当該抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、更に残渣を酢酸エチルにて結晶化することにより、第 27 表記載の 3-メトキシカ

ルボニル-2-(トリフルオロアセチルアミノ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0526】製造例299

4-(3,5-ジプロモ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例86の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第27表記載の4-(3,5-ジプロモ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0527】製造例300-308

製造例8(2)の目的化合物と対応原料化合物とを製造例9と同様に処理することにより、第28表記載の下記化合物を得る。

【0528】2-(4-アミノフェニル)-7-(4-

アミノベンジルオキシ) - 6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例300)

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3,4-メチレンジオキシベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例301)

2-(4-アミノフェニル)-7-(2,4-ジメトキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例302)

2-(4-アミノフェニル)-7-(2,5ジメトキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例303)
2-(1-アミノエチル)-7-(2,5ジメトキシカルボニル-4-(3,4,5トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例304)

2-(4-アミノフェニル)-7-(3,5-ジメチル
シベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカル
ボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-
1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例304)

2-(4-アミノフェニル)-7-(3,4-ジメトキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例305)

2-(4-アミノフェニル)-7-(2,3-ジメトキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例306)

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-メトキシベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例307)

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-メトキシベンジルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例308)

製造例 309-316

製造例223の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6もしくは7と同様に処理することにより、第29表記載の下記各化合物を得る。

【0529】2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ベンズイミダゾリルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例309)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-メチルフェニルスルホニルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例310)

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例311-(1))

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例311-(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-3-メトキシカルボニル-7-(3-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例312-(1))

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例312-(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例313-(1))

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例313-(2))

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ニトロベンジルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例314)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ニトロベンジルオキシ)-4-(3, 4,

5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例315)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ニトロベンジルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例316)

製造例 317

7-ベンジルオキシ-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例102の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第30表記載の7-ベンジルオキシ-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0530】製造例 318

製造例317の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第30表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0531】製造例 319

(1) 製造例317の目的化合物3.66gを1, 4-ジオキサン45m1に溶解し、濃塩酸50m1及びメタノール5m1を加え、90℃で1.5時間攪拌する。氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液200m1を徐々に加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中性とした後、酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルにて結晶化することにより、第30表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン2.54gを得る。

【0532】(2) 本品を製造例9-(3)と同様に処理することにより、第30表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0533】製造例 320

製造例319-(1)の目的化合物400mg、4-ビコリルクロリド・塩酸塩120mg及び炭酸カリウム252mgのジメチルホルムアミド15m1の混合物を60℃で3時間攪拌する。水および酢酸エチルを加えて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルにて結晶化する。得られた結晶をクロロホルム20m1及びメタノール5m1の混合液に溶解

し、4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 5mL を加えた後、ジエチルエーテルで結晶化することにより、第30表記載の 2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 3.28mg を得る。

【0534】製造例 321-323

製造例319-(1) の目的化合物と対応原料化合物を製造例320と同様に処理することにより、第30表記載の下記各化合物を得る。

【0535】2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例321)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例322)
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例323)

製造例 324

7-ベンジルオキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) イソクマリン-3-カルボン酸 (参考例67 の目的化合物) と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第31表記載の7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0536】製造例 325

製造例324の目的物を製造例2と同様に処理することにより、第31表記載の7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0537】製造例 326-328

製造例325の目的物と対応原料化合物を製造例6もしくは7と同様に処理することにより、第31表記載の下記各化合物を得る。

【0538】3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩 (製造例326)

3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩 (製造例327)

3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩 (製造例328)

製造例329-333

製造例5の目的化合物と対応原料化合物を製造例6もしくは7と同様に処理することにより、第32表記載の下記各化合物を得る。

【0539】2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-[(4-メチル) イミダゾール-5-イルメチルオキシ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン (製造例329)

2-[4-(tert-ブロトキシカルボニルアミノ) フェニル]-7-シクロプロビルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン (製造例330-(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-シクロプロビルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩 (製造例330-(2))

2-(4-アミノフェニル)-7-[(2-ヒドロキシメチル) ピリジン-6-イルメチルオキシ]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例331)

2-(4-アミノフェニル)-7-(3, 5-ジアミノベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・3塩酸塩 (製造例332)
2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ベンズイミダゾリルメチルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・3塩酸塩 (製造例333)

製造例 334

3-ヒドロキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸 (参考例75の目的化合物) と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第33表記載の2-[4-(2, 6-ジオキソ) ピペリジル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0540】製造例 335

8-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸 (参考例79の目的化合物) と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理

することにより、第33表記載の8-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0541】製造例 336

製造例335の目的化合物53mgのクロロホルム4ml溶液を0°Cに冷却し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液2mlを加える。0°Cで2時間攪拌した後、反応液に酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、第33表記載の2-(4-アミノフェニル)-8-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)イソキノリノン20mgを得る。

【0542】製造例 337

製造例336の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第33表記載の2-(4-アミノフェニル)-8-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0543】製造例 338

7-ベンジルオキシ-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例104の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第34表記載の7-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0544】製造例 339

製造例338の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第34表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0545】製造例 340

(1) 製造例338の目的化合物を製造例319-(1)と同様に処理することにより、第34表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0546】(2) 本品を製造例319-(2)と同様に処理することにより、第34表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0547】製造例 341

7-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例73の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第35表記載の7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0548】製造例 342

製造例341の目的化合物を製造例2と同様に処理することにより、第35表記載の7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0549】製造例 343-347

製造例342の目的化合物と対応原料化合物を製造例6もしくは7と同様に処理することにより、第35表記載の各化合物を得る。

【0550】3-メトキシカルボニル-2-フェニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例343)

3-メトキシカルボニル-2-フェニル-7-(4-キノリルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例344)

3-メトキシカルボニル-2-フェニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例345)

3-メトキシカルボニル-2-フェニル-7-(3-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例346)

3-メトキシカルボニル-2-フェニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例347)

製造例348対応原料化合物を製造例3と同様に処理することにより、第36表記載の3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(2-キノリルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0551】製造例 349-352

対応原料化合物を製造例9と同様に処理することにより、第37表記載の下記各化合物を得る。

【0552】2-(4-アミノフェニル)-7-(3-ジメチルアミノベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1

(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例349)
 2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-ピラジルメチルオキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例350)

2-(4-アミノフェニル)-7-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例351)
 2-(4-アミノフェニル)-7-(2,5-ジメトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例352)

製造例 353

7-ベンジルオキシ-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例105の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、7-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。次いで、本品を製造例24と同様に処理することにより、第38表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0553】製造例 354

製造例353の目的化合物を製造例319-(1)と同様に処理することにより、第38表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0554】製造例 355-358

製造例354の目的化合物と対応原料化合物とを製造例320と同様に処理するか、或いは製造例9(1)及び(3)と同様に処理することにより、第38表記載の下記各化合物を得る。

【0555】2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例355)
 2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例356)
 2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例357)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例358)

製造例 359-364

製造例340(1)の目的化合物と対応原料化合物とを製造例320と同様に処理するか、或いは製造例9

(1)及び(3)と同様に処理することにより、第39表記載の下記各化合物を得る。

【0556】2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例359)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例360)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例361)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例362)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3,5-ジメトキシフェニル)-7-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例363)

2-(3-アミノベンジルオキシ)-2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例364)

製造例 365-366

製造例319(1)の目的化合物と対応原料化合物とを製造例9(1)及び(3)と同様に処理することにより、第40表記載の下記各化合物を得る。

【0557】2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3,5-ジメトキシフェニル)-7-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例365)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3,5-ジメトキシフェニル)-7-(2,5-ジメトキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例366)

製造例 367

製造例319(1)の目的化合物と対応原料化合物とを製造例320と同様に処理することにより、第40表記

載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-シアノメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0558】製造例 368

製造例319(1)の目的化合物と対応原料化合物とを製造例9(1)及び(3)と同様に処理することにより、第40表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-(1-イソキノリルメチルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0559】製造例 369

製造例224の目的化合物のクロロホルム懸濁液を氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した後、酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥した後、溶媒を留去する。残渣を少量の酢酸エチルに溶解した後、ジエチルエーテルを加えて結晶化することにより、第41表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

製造例 370

製造例369の目的化合物を製造例8(2)と同様に処理することにより、第41表記載の2-[4-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0560】製造例 371-374

製造例223の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6もしくは7と同様に処理することにより、第41表記載の下記各化合物を得る。

【0561】2-(4-アミノフェニル)-7-(3, 5-ジアミノベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・3塩酸塩(製造例371)
2-(4-アミノフェニル)-7-(6-ヒドロキシメチル-2-ビリジルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例372)

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(4-メトキシカルボニルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例373(1))
2-(4-アミノフェニル)-7-(4-メトキシカルボニルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)

-イソキノリノン・塩酸塩(製造例373(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(3-メトキシカルボニルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例374)

製造例 375-376

製造例373(1)または374の目的化合物を製造例21(1)及び製造例6(2)と同様に処理することにより、第41表および第42表記載の下記化合物を得る。

【0562】2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(4-カルボキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例375(1))
2-(4-アミノフェニル)-7-(4-カルボキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例375(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(3-カルボキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例376(1))
2-(4-アミノフェニル)-7-(3-カルボキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例376(2))

製造例 377-378

製造例375(1)または376(1)の目的化合物と対応原料化合物とを製造例129及び製造例6(2)と同様に処理することにより、第42表記載の下記各化合物を得る。

【0563】2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-[4-(4-メチルビペラジニルカルボニル)ベンジルオキシ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例377)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-[3-(4-メチルビペラジニルカルボニル)ベンジルオキシ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例378)

製造例 379-382

製造例369の目的化合物と対応原料化合物とを製造例9(1)と同様に処理し、次いで生成物を製造例9(3)と同様に処理することにより、第42表記載の下記各化合物を得る。

【0564】2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-[3-(メチルアミノ)ベンジルオ

キシ] -4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例379)

2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例380)

2-(4-アミノフェニル)-7-(3-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例381)

2-(4-アミノフェニル)-7-(4-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例382)

製造例383

製造例312(2)の目的化合物を製造例69と同様に処理することにより、第43表記載の2-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0565】製造例384

(1) 製造例313(1)の目的化合物を製造例273と同様に処理することにより、第43表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0566】(2) 本品を製造例6(2)と同様に処理し、次いで生成物を製造例369と同様に処理することにより、第43表記載の2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0567】製造例385～386

製造例325の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6または7と同様に処理することにより、第43表記載の下記各化合物を得る。

【0568】7-(3-アミノベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例385)

7-(2-ベンゾイミダゾリルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例386)

製造例387

製造例335の目的化合物を製造例8(1)と同様に処理することにより、第44表記載の2-(4-アミノフ

エニル)-8-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0569】製造例 388-392 製造例387の目的化合物を製造例6と同様に処理することにより、第44表記載の下記各化合物を得る。

【0570】2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例388)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例389)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例390)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(2-キノリルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例391)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(フェニルエチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例392)

製造例 393

製造例369の目的化合物を、製造例7と同様に処理することにより、2-(4-アミノフェニル)-7-(4-イミダゾリルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0571】製造例 394

製造例382の目的化合物300mgおよびトリエチルアミン0.36mlを塩化メチレン5mlに溶解し、氷冷下、メシルクロリド0.084mlを滴下する。12時間後、反応液を水にあけ、塩化メチレンにて抽出、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をエタノール5mlおよび濃塗酸1mlを加え、室温にて12時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、クロロホルムにて抽出、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム:アセトン=3:1)で精製することにより7-(4-アミノメチルベンジルオキシ)-2-(4-メタクスルホニルアミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン108mgを得る。

【0572】製造例 395-398

製造例354の目的化合物と対応原料化合物とを製造例320と同様に処理もしくは製造例9(1)、次いで製

造例9(3)と同様に処理することにより、第45表記載の下記各化合物を得る。

【0573】2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ベンズイミダゾリルメチルオキシ)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例395)

2-(4-アミノフェニル)-7-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例396)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-7-(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例397)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-ビラジニルメチルオキシ-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例398)

製造例 399

製造例319(1)の目的化合物と対応原料化合物を製造例9(1)と同様に処理し、次いで生成物を製造例9(3)と同様に処理することにより。第46表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブロモ-3,5-ジメトキシフェニル)-7-(2-フリルメチルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0574】製造例 400

7-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例103の目的物)を製造例4と同様に処理することにより、第46表記載の7-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0575】製造例 401

製造例400の目的化合物を製造例6(2)と同様に処理することにより、第46表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0576】製造例 402

製造例400の目的化合物を製造例5と同様に処理することにより、第46表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-

6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0577】製造例 403

製造例402の目的化合物を製造例6(2)と同様に処理することにより、第46表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0578】製造例 404~407

製造例402の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6と同様に処理することにより、第46表記載の下記各化合物を得る。

【0579】2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例404)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例405)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例406)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例407)

製造例 408

7-ベンジルオキシ-3,4-ジヒドロ-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシイソクマリン-3-カルボン酸(参考例106の目的物)を製造例4と同様に処理することにより、第47表記載の7-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0580】製造例 409

製造例408の目的化合物を製造例6(2)と同様に処理することにより、第47表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0581】製造例 410

製造例408の目的化合物を製造例5と同様に処理することにより、第47表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-

3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0582】製造例 411

製造例410の目的化合物を製造例6(2)と同様に処理することにより、第47記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0583】製造例 412~421

製造例410の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6または7と同様に処理することにより、第47または48記載の下記各化合物を得る。

【0584】2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例412)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例413)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例414)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例415)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(1-イソキノリルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例416)

2-(4-アミノフェニル)-7-(3,5-ジアミノベンジルオキシ)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・3塩酸塩 (製造例417)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例418)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(3-メチルアミノベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例419)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシメチル-2-ベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩 (製造例420)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキ

シ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピラジニルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩 (製造例421)

製造例 422

(1) 製造例311(2)の目的化合物12.2gをクロロホルム200m1に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌する。クロロホルム層を分液し、乾燥後濃縮、酢酸エチルを加えて析出した結晶をろ取することにより、第49表記載の2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン10.8gを得る。

【0585】(2) 本品2.00gにエタノール150m1を加え、80℃に加温して結晶を完全に溶解する。2N硫酸3.53gを滴下し、滴下終了後、反応液を室温にもどし、終夜攪拌する。析出結晶をろ取、冷エタノールにて洗浄することにより、第49表記載の2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・硫酸塩2.12gを得る。

【0586】製造例 423

製造例422(1)の目的化合物2.00gにエタノール150m1を加え、80℃に加温して結晶を完全に溶解する。メタンスルホン酸0.48m1を加えた後、室温にもどし、3時間攪拌する。析出結晶をろ取、冷エタノールにて洗浄することにより、第49表記載の2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2メタンスルホン酸塩2.65gを得る。

【0587】製造例 424~425

製造例313(2)の目的化合物を製造例422または423と同様に処理することにより、第49表記載の下記各化合物を得る。

【0588】2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・硫酸塩 (製造例424)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2メタンスルホン酸塩 (製造例425)

製造例 426

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例99(1)と同様に処理することにより、第50表記載の4-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)3-カルボキシ-6,7-ジメトキシ-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0589】製造例 427

製造例426の目的化合物を、製造例10(2)と同様に処理することにより、第50表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0590】製造例 428

(1) 参考例107(5)の目的化合物を、製造例4もしくは製造例31と同様に処理することにより、7-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(3, 4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0591】(2) 本品を製造例5および製造例6-(1)と同様に処理することにより、2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(3, 4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0592】(3) 本品をクロロホルム5m1に溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液2m1を加え室温で1時間攪拌、生じた懸濁液にメタノール10m1を加えた後、40℃に加温し、3時間攪拌する。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加えて析出した結晶をろ取することにより、第51表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 4-ジメトキシ-5-ヒドロキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0593】製造例 429

製造例313-(2)の目的化合物1. 70gにジオキサン30m1および濃塩酸30m1を加え、終夜加熱還

流した後、ジオキサンを留去、2N水酸化ナトリウム水溶液にて中和後酢酸エチルにて抽出、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム: アセトン=3: 2)で精製することにより、第51表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン92.0mgを得る。

【0594】参考例 1

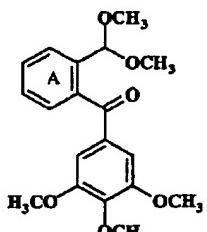
2-ブロモ-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒドジメチルアセタール74.0gをテトラヒドロフラン400m1に溶解し窒素気流下-78℃に冷却する。この溶液にノルマルブチルリチウム191m1をゆっくり滴下し、滴下終了後、15分間攪拌する。この溶液にN, N-ジメチル-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミド61gのテトラヒドロフラン溶液を滴下する。反応温度を-45℃まで徐々に昇温させた後、反応液を水にあけ酢酸エチルにて抽出、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後溶媒を留去する。析出晶をジエチルエーテルにて済取することにより、下記第52表記載の4, 5-ジメトキシ-6-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ベンズアルデヒドジメチルアセタール90.0gを得る。

【0595】参考例 2-8

N, N-ジメチル-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミドと対応ブロモベンズアルデヒドジメチルアセタール化合物とを参考例1と同様に処理することにより、下記第52表記載の化合物を得る。

【0596】

【表76】



第52表

参考例番号	環A	物理恒数等
1		m.p. 146-148°C
2		m.p. 87-89°C
3		m.p. 129-131°C
4		m.p. 121-123°C
5		油状
6		未精製
7		m.p. 230-231°C
8		m.p. 80-82°C

【0597】参考例 9

2-ブロモ-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒドジメチルアセタール⁵. 6.8 gをテトラヒドロフラン20 m lに溶解後、-60°Cに冷却する。この溶液にn-ブチルリチウム¹². 8 m lを30分間かけて滴下する。この溶液に4-ブロモ-3, 5-ジメトキシベンズアルデヒド⁴. 7.8 gのテトラヒドロフラン溶液を30分間かけて滴下する。反応液に酢酸1. 06 m lを加えた後、水にあけ酢酸エチルにて抽出、抽出液を洗浄、乾燥後溶媒を留去し油状物質としてアルコール体9. 02 gを得る。このアルコール体をトルエン30 m lに溶解し、二酸化マンガン26 gを数回に分けて固体のまま加える。

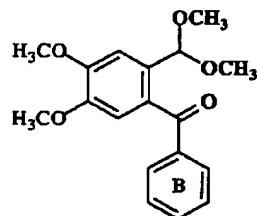
この懸濁液を80°Cに加温、5時間後不溶物を沪去し、沪液を濃縮、析出結晶をジイソプロピルエーテルにて沪取することにより、下記第53表記載の2-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシベンゾイル)-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒドジメチルアセタール³. 6.8 gを得る。

【0598】参考例 10-13

対応化合物を参考例9と同様に処理することにより、下記第53表記載の化合物を得る。

【0599】

【表77】



第53表

参考例番号	環 B	物理恒数等
9		m.p. 170-172°C
10		油状
11		油状
12		油状
13		油状

【0600】参考例 14

4, 5-ジメトキシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ベンズアルデヒドジメチルアセタール 1. 0 g をアセトン 1.5 ml と水 0. 5 ml に加熱溶解し、酸性イオン交換樹脂 (IR-120) 50 mg を加えて室温下、2時間攪拌する。反応終了後、酸性イオン交換樹脂を沪去し、溶媒を留去する。残渣をジオキサン 1.2 ml に溶解し、レゾルシノール 4.56 mg、酢酸緩衝溶液 (pH 3.8) 1.2 ml を加える。この溶液に亜塩素酸ナトリウム 3.74 mg の水溶液をゆっくり滴下し、室温下、終夜攪拌する。反応後濃塩酸を加えて pH 1とした後、クロロホルム抽出、クロロホルム層を洗浄、乾燥後溶媒を留去し、析出する結晶をジエチルエーテルにて沪取して、下記第54表記載の4, 5-ジメトキシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)安息香酸 8.10 mgを得る。

【0601】参考例 15-26

対応化合物を参考例 14 と同様に処理することにより、下記第54及び第55表記載の化合物を得る。

【0602】参考例 27

2-プロモ-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒドジメ

チルアセタール 1.4. 8 g のテトラヒドロフラン 5.0 ml 溶液を -70°C に冷却し窒素雰囲気下で、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M) 33.4 ml を 20 分間で滴下する。-60°C で 30 分間反応させた後、2, 3, 4-トリメトキシベンズアルデヒド 10.0 g のテトラヒドロフラン 3.0 ml 溶液を 10 分間で滴下する。1 時間反応させた後、反応液に水、酢酸エチル 20.0 ml を加えて酢酸エチル層を分取し、洗浄、乾燥する。この酢酸エチル溶液に酸性イオン交換樹脂 (IR-120) 7.0 g を加えて室温で 1 時間反応させた後沪過し、酢酸エチルを留去する。得られた生成物にビリジン 1.50 ml、1.8 N 水酸化カリウム水溶液 1.50 ml を加え 80°C に加温し、過マンガン酸カリウム 24.1 g を数回に分けて固体のまま加える。同温で 1 時間反応させた後、不溶物をろ別する。ろ液に、氷冷下、濃塩酸 2.00 ml、酢酸エチル 3.00 ml を加えて酢酸エチル層を分取し、洗浄、乾燥する。酢酸エチルを留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第55表記載の4, 5-ジメトキシ-2-(2, 3, 4-トリメトキシベンゾイル)安息香酸 7.72 gを得る。

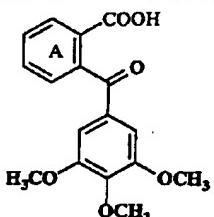
【0603】参考例 28

対応化合物を参考例27と同様に処理することにより、
下記第55表記載の4, 5-ジメトキシ-2-(3, 4

-メチレンジオキシベンゾイル)安息香酸を得る。

【0604】

【表78】

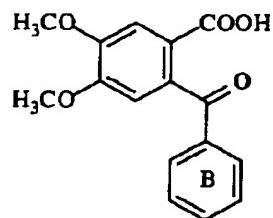


第54表

参考例番号	環A	物理恒数等
14		m.p. 182-184°C
15		m.p. 169-171°C
16		m.p. 197-199°C
17		m.p. 214-216°C
18		m.p. 146-147°C
19		m.p. 93-94°C
20		m.p. 161-162°C
21		m.p. 194-196°C

【0605】

【表79】



第55表

参考例番号	環B	物理恒数等
22		m.p. >230°C
23		m.p. 180-182°C
24		m.p. 189-191°C
25		m.p. 213-216°C
26		油状
27		m.p. 166-168°C
28		m.p. 200-202°C

【0606】参考例 29

2-(4-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン11.0gのテトラヒドロフラン50mL溶液を-50°Cに冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6M)36.8mLを20分間で滴下する。-40°Cで30分間攪拌させた後、同温で3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド10.5gのテトラヒドロフラン30mL溶液を10分間で滴下する。-30°Cで1時間攪拌させた後、反応液に水及び酢酸エチル200mLを加えて抽出し、洗浄、乾燥する。酢酸エチ

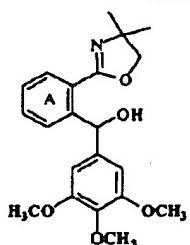
ルを留去し、ジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第56表記載の2-[2-[ヒドロキシ(3,4,5-トリメトキシフェニル)メチル]-4-メトキシフェニル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン16.2gを得る。

【0607】参考例 30

対応化合物を参考例29と同様に処理することにより、下記第56表記載の2-[2-ヒドロキシ(3,4,5-トリメトキシフェニル)メチルフェニル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリンを得る。

【0608】

【表80】



第56表

参考例番号	環 A	物理恒数等
29		m.p. 109-110°C
30		油状

【0609】参考例 31

N-メチル-2-クロロベンズアミド 13.0 g のテトラヒドロフラン 300 ml 溶液を -70°C に冷却し、sec-ブチルリチウムのシクロヘキサン溶液 (1.3 M) 130 ml を 20 分間で滴下する。-60°C で 30 分間攪拌させた後、3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド 15.0 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を 10 分間で滴下する。同温で 1 時間攪拌させた後反応液に水及び酢酸エチル 300 ml を加えて抽出し、洗浄、乾燥する。酢酸エチルを留去し、ジエチルエーテル

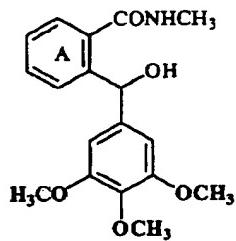
で結晶化することにより、下記第57表記載の N-メチル-2-クロロ-6-[ヒドロキシ-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)メチル]ベンズアミド 19.2 g を得る。

【0610】参考例 32-35

対応化合物を参考例 31 と同様に処理することにより、下記第57表記載の化合物を得る。

【0611】

【表81】



第57表

参考例番号	環 A	物理恒数等
31		m.p. 185-187°C
32		未精製
33		m.p. 138-140°C
34		m.p. 169-171°C
35		m.p. 148-149°C

【0612】参考例 36

参考例29で得た化合物9.0gにジオキサン38ml、濃塩酸19mlを加え110°Cで1時間反応させる。水及び酢酸エチル150mlを加えて抽出し洗浄、乾燥する。酢酸エチルを留去し、ジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第58表記載の5-メトキシ-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)フタライド6.14gを得る。

【0613】参考例 37-41

対応化合物を参考例36と同様に処理することにより、下記第58表記載の化合物を得る。

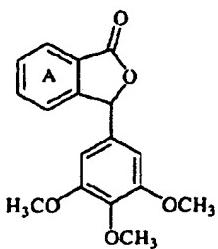
【0614】参考例 42

6-[ヒドロキシ-(3,4,5-トリメトキシフェニル)メチル]-2-メトキシメチルオキシ-N-メチルベンズアミド(参考例35の目的化合物)17.0gに

ジオキサン68ml、濃塩酸17mlを加え100°Cで20分間攪拌する。水及び酢酸エチル200mlを加えて酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化する。更に、得られた粗結晶をジメチルホルムアミド90ml、炭酸カリウム3.35g、臭化ベンジル4.14gを加え、室温で2時間攪拌する。水及び酢酸エチル200mlを加えて酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第58表記載の7-ベンジルオキシ-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)フタライド7.68gを得る。

【0615】

【表82】



第58表

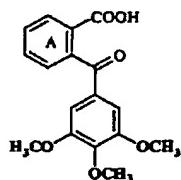
参考例番号	環 A	物理恒数等
36		m.p. 114-115°C
37		m.p. 126-127°C
38		m.p. 199-201°C
39		m.p. 155-156°C
40		m.p. 107-110°C
41		m.p. 140-141°C
42		m.p. 148-149°C

【0616】参考例 43

参考例36で得られた化合物にピリジン45m1、25%水酸化カリウム水溶液90m1を加え70°Cに加温し、過マンガン酸カリウム5.31gを数回に分けて固体のまま加える。同温で1.5時間搅拌させた後、不溶物をろ別する。ろ液に氷冷下、濃塩酸100m1、酢酸エチル300m1を加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥する。溶媒を留去し、ジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第59表記載の4-メトキシ-2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)安息香酸7.38gを得る。

【0617】参考例 44-49
対応化合物を参考例43と同様に処理することにより、下記第59表記載の化合物を得る。

【0618】
【表83】



第59表

参考例番号	環A	物理恒数等
43		m.p. 207-209°C
44		m.p. 169-171°C
45		m.p. 169-171°C
46		m.p. 219-220°C
47		m.p. 182-183°C
48		m.p. 160-162°C
49		m.p. 153-155°C

【0619】参考例 50

4, 5-ジメトキシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) 安息香酸5 g のジメチルホルムアミド50 ml 溶液に炭酸カリウム3. 72 g、プロモマロン酸ジエチル2. 48 ml を加え室温で終夜攪拌する。反応液からジメチルホルムアミドを留去後、クロロホルム及び水を加えて抽出する。抽出液にジオキサン80 ml、濃塩酸80 ml を加え3時間加熱環流する。反応液を冷却して析出晶をろ取、アセトンで洗浄、乾燥することによ

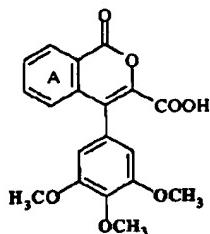
り、下記第60表記載の6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) イソクマリン-3-カルボン酸2. 85 gを得る。

【0620】参考例 51-59

対応原料化合物を参考例50と同様に処理することにより、下記第60表記載の化合物を得る。

【0621】

【表84】



第60表

参考例番号	環A	物理恒数等
50		m.p. >250°C
51		m.p. 237-239°C
52		m.p. 264-266°C
53		m.p. 259-262°C
54		m.p. >250°C
55		m.p. 219-221°C
56		m.p. 234-236°C
57		m.p. >250°C
58		m.p. 233-235°C (分解)
59		m.p. 245-248°C

【0622】参考例 60

2-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-4, 5-ジメトキシ安息香酸6 gのジメチルホルムアミド110m1溶液に炭酸カリウム4. 29 g、ブロモマロン酸ジエチル3. 71 gを加え、室温で終夜攪拌する。反応液からジメチルホルムアミドを留去し、残渣に酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出液(酢酸エチル層)を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣にジオキサン35m1、濃塩酸35m1を加え5時間加熱還流する。反応液を冷却後、クロロホルム及び水を加えて抽出する。抽出液(クロロホルム層)を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をエーテルより結晶化することによ

り、下記第61表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-1イソクマリノ-3-カルボン酸2. 54 gを得る。

【0623】参考例 61-65

対応化合物を参考例60と同様に処理することにより、下記第61表記載の化合物を得る。

【0624】参考例 66

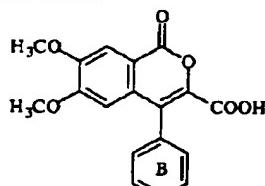
2-(3, 5-ジブロモ-4-メトキシベンゾイル)-4, 5-ジメトキシ安息香酸6. 30 gのジメチルホルムアミド50m1溶液に炭酸カリウム4. 04 g、ブロモマロン酸ジメチル3. 43 gを加え室温で終夜攪拌する。反応液に酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出

液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣にジオキサン 30 ml、濃塩酸 30 ml を加え 5 時間加熱還流する。反応液を冷却後、酢酸エチル及び水を加えて抽出し、抽出液を洗浄する。残りの水層を 10% 塩酸で酸性とした後、さらに酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥する。抽出液を合わせて溶媒を留去し、残渣をエーテルより結晶化

することにより、下記第 6 表記載の 4-(3,5-ジプロモ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジメトキシイソクマリン-3-カルボン酸 1.32 g を得る。

【0625】

【表 85】



第 6 表

参考例番号	環 B	物理恒数等
60		m.p. 260-262°C
61		未精製
62		m.p. 274-277°C
63		m.p. 238-240°C
64		m.p. 215-218°C
65		m.p. 203-205°C
66		m.p. >250°C

【0626】参考例 67

5-ベンジルオキシ-4-メトキシ-2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル) 安息香酸 9.0 g のジメチルホルムアミド 900 ml 溶液に炭酸カリウム 60.5 g、プロモマロン酸ジ-tert-ブチル 64.6 g を加え室温で 3 時間攪拌する。反応液に酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 500 ml を加え、室温で 5 時間攪拌する。析出晶をろ取し、洗

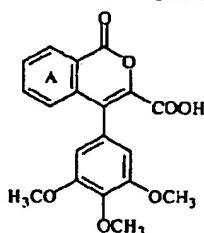
浄、乾燥する。本結晶を酢酸 40 ml 及びジオキサン 80 ml 混液に溶解し、5 時間加熱還流する。析出晶をろ取し、洗浄、乾燥することにより、下記第 6 表記載の 7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸 70.0 g を得る。

【0627】参考例 68-70

対応化合物を参考例 67 と同様に処理することにより、下記第 6 表記載の化合物を得る。

【0628】

【表86】



第62表

参考例番号	環 A	物理恒数等
67		m.p. >250°C
68		m.p. 242-244°C
69		m.p. 236-238°C
70		m.p. 212-214°C

【0629】参考例 71

参考例67で得た化合物13.9gを2N水酸化ナトリウム水溶液100mlとメタノール100mlの混合溶液に加え、室温で4時間攪拌する。メタノールを留去後、残る水層を10%塩酸でpH=2に調製し、酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣を、ジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第63表記載の7-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸12.78gを得る。

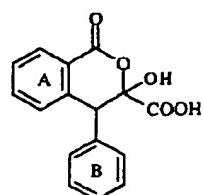
ロキシ-6-メトキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸12.78gを得る。

【0630】参考例 72-86

対応化合物をそれぞれ参考例71と同様に処理することにより、下記第63表記載の化合物を得る。

【0631】

【表87】



第63表(その1)

参考例番号	環A	環B	物理恒数等
71			m.p. 160-163°C
72			m.p. 114-116°C
73			m.p. 105-106°C
74			m.p. 207-208°C
75			粉末
76			m.p. >250°C

【0632】

【表88】

第63表(その2)

参考例番号	環A	環B	物理恒数等
77			未精製
78			未精製
79			m.p. 118-120°C
80			m.p. 258-260°C
81			粉末

【0633】

【表89】

第63表(その3)

参考例番号	環A	環B	物理恒数等
82			未精製
83			m.p. 165-168°C
84			未精製
85			未精製
86			未精製

【0634】参考例 87-91

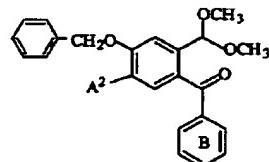
5-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-メトキシベンズ

アルデヒドジメチルアセタール又は5-ベンジルオキシ
-2-ブロモベンズアルデヒドジメチルアセタールを参
考例1又は参考例9と同様に処理することにより、下記

第64表記載の各化合物を得る。

【0635】

【表90】



第64表

参考例番号	A ²	環B	物理恒数等
87	CH ₃ O-		未精製
88	CH ₃ O-		未精製
89	H		未精製
90	H		m.p.134-136°C
91	H		m.p.162-164°C

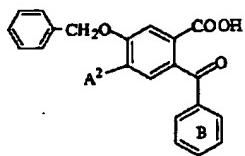
【0636】参考例 92-96

参考例87-91で得られる化合物を参考例14と同様
に処理することにより、下記第65表記載の化合物を得

る。

【0637】

【表91】



第65表

参考例番号	A ²	環B	物理恒数等
92	CH ₃ O-		m.p.111-112°C
93	CH ₃ O-		m.p.183-184°C
94	H		m.p.179-180°C
95	H		m.p.173-175°C
96	H		m.p.173-175°C

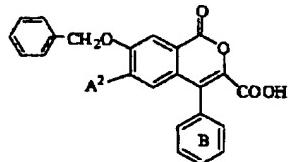
【0638】参考例 97-101

参考例92-96で得られる化合物を参考例67と同様に処理することにより、下記第66表記載の化合物を得

る。

【0639】

【表92】



第66表

参考例番号	A ²	環B	物理恒数等
97	CH ₃ O-		m.p.> 250°C
98	CH ₃ O-		m.p.> 250°C
99	H		m.p.> 250°C
100	H		m.p. 245-246°C
101	H		m.p.> 250°C

【0640】参考例 102~106

参考例97~101で得られる化合物を参考例71と同様に処理することにより、下記第67表記載の化合物を得る。

【0641】参考例 107

(1) 2-ブロモ-5-ベンジルオキシベンズアルデヒドジメチルアセタール8.14gをテトラヒドロフラン40m1に溶解し、窒素気流下、-78°Cに冷却する。この溶液にノルマルブチルリチウム16.6m1を滴下し、滴下終了後、10分間攪拌する。この溶液に、N,N-ジメチル-3,4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシベンズアミド6.50gのテトラヒドロフラン溶液を滴下する。反応溶液を氷冷まで徐々に昇温した後、反応液を饱和塩化アンモニウム水溶液にあけ、酢酸エチルにて抽出、洗浄、乾燥後、溶媒を留去して2-(3,4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシベンゾイル)-5-ベンジルオキシベンズアルデヒドジメチルアセタールの粗体を得る。

【0642】(2) 本品をテトラヒドロフラン80m1に溶解し、2N塩酸20m1を加えて終夜攪拌する。溶媒を留去後、水および酢酸エチルを加えて分液、有機層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去して2-(3,4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシベンゾイル)-5-ベンジ

ルオキシベンズアルデヒド5.66gを得る。

【0643】(3) 得られた油状残渣をジオキサン60m1に溶解し、レゾルシノール2.14g、酢酸緩衝液(pH3.8)50m1を加える。この溶液に亜塩素酸ナトリウム1.76gの水溶液を滴下し、室温下、終夜攪拌する。反応溶液に、濃塩酸を加えて、pH1とした後、クロロホルムで抽出、クロロホルム層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去して5-ベンジルオキシ-2-(3,4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシベンゾイル)安息香酸を得る。

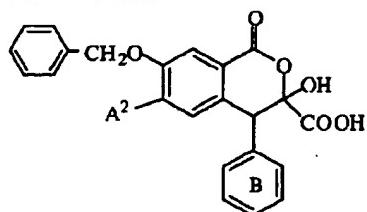
【0644】(4) 本品をジメチルホルムアミド30m1に溶解し、氷冷下、炭酸カリウム1.79gおよびブロモマロン酸ジ-tert-ブチル3.83gを加えた後、室温で終夜攪拌する。さらに炭酸カリウム1.79gを加えて終夜攪拌した後、水にあけ酢酸エチルにて抽出、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣に4N塩化水素-酢酸エチル溶液35m1加え、終夜攪拌、反応液を濃縮し、ジオキサンにて共沸する。残渣をジオキサン50m1および酢酸30m1に溶解し、4時間加熱還流後、濃縮、トルエンにて共沸する。残渣をジメチルホルムアミド50m1に溶解し、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン9.3m1およびメトキシメチルクロリド4.0m1を加え終夜攪拌する。反応液を水にあ

け、酢酸エチルにて抽出、抽出層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：クロロホルム：酢酸エチル=5:5:1）で精製することにより7-ベンジルオキシ-4-(3,4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフェニル)-3-メトキシメトキシカルボニルオキシソクマリン1.82gを得る。
【0645】(5)本品をテトラヒドロフラン15mlおよびメタノール5mlに溶解し、氷冷下、2N水酸化

ナトリウム水溶液3.39mlを加えた後、濃縮、水および酢酸エチルを加え、分液し、酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去して下記第67表記載の7-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-4-(3,4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸を得る。

【0646】

【表93】



第67表

参考例番号	A ²	環B	物理恒数等
102	CH ₃ O-		m.p.200-204℃ (分解)
103	CH ₃ O-		m.p.144-145℃ (分解)
104	H		m.p.113-115℃
105	H		m.p.146-148℃
106	H		m.p.129-134℃ (分解)
107	H		-

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-コ-ト(参考)
A 61 K 31/54	ACV	A 61 K 31/54	ACV
C 07 D 217/26		C 07 D 217/26	
// C 07 D 401/04	207 209 211 213 215 231 401/06 213 233 401/10 231 239 401/12 207 213 215 233 235 241 257 405/04 217 405/06 217 405/12 217 409/12 217 413/04 217 491/056	401/04 207 209 211 213 215 231 401/06 213 233 401/10 231 239 401/12 207 213 215 233 235 241 257 405/04 217 405/06 217 405/12 217 409/12 217 413/04 217 491/056	207 209 211 213 215 231 213 233 231 239 207 213 215 233 235 241 257 217 217 217 217 217 217 217 217

F ターム(参考) 4C034 AN01

4C063 AA01 AA03 BB02 BB08 CC25
 CC34 CC42 CC47 CC51 CC54
 CC64 CC73 CC81 CC92 DD03
 DD10 DD12 DD14 DD15 EE01
 4C086 AA01 AA02 BA03 BA12 BA13
 BB02 BC17 BC30 BC60 BC62
 BC73 BC88 GA02 GA04 GA07
 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01
 MA04 NA14 ZA36 ZA40 ZA42
 ZA45 ZA59 ZA81 ZC20